ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 3 (67) 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СТОМАТОЛОГИЯ

Игидбашян В. М., Зюлькина Л. А., Митина О. Н., Башева Ю. В. Исследование эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом 6

Фролова К. Е., Зюлькина Л. А. Рентгенологическая оценка качества лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом путем измерения показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области 14

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

Митрошин А. Н., Муйземнек А. Ю., Ксенофонтов М. А., Космынин Д. А. Оценка напряжения конструкции головки и вкладыша эндопротеза тазобедренного сустава разного размера с пироуглеродной парой трения 21

ХИРУРГИЯ

Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. С., Лёвкин К. И., Мышкина Н. А., Хачатуров М. Ю. Особенности нарушений гомеостаза при остром панкреатите на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19) 29

Коробов А. В., Сергацкий К. И., Муромцева Е. В., Титова Е. В., Альджабр М. Оценка факторов риска формирования грыж белой линии живота 39

Салахов Е. К., Власов А. П., Рубцов О. Ю., Ситдиков И. И. Лапароскопические технологии в лечении воспалительных заболеваний брюшной полости (обзор литературы) 46

Сергацкий К. И., Никольский В. И., Муромцева Е. В., Ивачев А. С., Феоктистов Я. Е. Ранняя диагностика рецидива кровотечения из источника в верхнем отделе пищеварительной трубки: проблемные аспекты и пути решения (обзор литературы) 56

Титова Е. В., Никольский В. И., Микуляк Н. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И. Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования 73

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Абделазиз М. А., Горган И. В., Майоров А. Е., Денисов С. Н., Блошкина Н. И. Фотодинамическая терапия: аспекты применения и возможности модификации (обзор литературы) 80

Мусатова Л. А., Краснова Л. И., Бурлаков В. С., Хаярова Д. С. Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей разных возрастных групп 93

Шкляев А. Е., Галиханова Ю. И., Толмачев Д. А. Влияние уровня депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта 104

КАРДИОЛОГИЯ

Рахматуллов Р. Ф., Рахматуллов Ф. К., Тимофеева Н. А. Миокардиальный фиброз при фибрилляции предсердий: гистологические и кардиографические предикторы 113

АНАТОМИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ

Зоткин В. В., Анисимов Д. И., Анисимова Е. А., Челнокова Н. О., Садовсков Н. М. Изменчивость межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба у лиц зрелого возраста 124

Иконников Д. С., Калмин О. В., Калмин О. О. Комплексная характеристика антропологических материалов конца XVII – начала XVIII в. с территории сквера имени М. Ю. Лермонтова в г. Пензе 137

Калмин О. В., Лукьяненко Д. А. Изменения антропометрических и соматометрических параметров юношей Пензенской области за 15 лет 151

Лузин В. И., Морозов В. Н. Влияние 60-суточного введения тартразина и мексидола на ультраструктуру главных клеток паращитовидной железы крыс 160

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Евсеева О. П., Пряженцева Т. В. Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы) 172

Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О. Морфофункциональная трансформация щитовидной железы при отравлении тяжелыми металлами и их соединениями (обзор литературы) 188

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Власова Т. И., Шишканова Т. И., Громова Е. В., Давыдова Е. А., Мадонов К. С. Этиопатогенетические компоненты микроциркуляторных расстройств как факторы риска развития преэклампсии 202

Левашова О. А., Долгих Т. И., Лесина О. Н., Минеева В. Г., Микуляк Н. И. Молекулярные механизмы повреждения кишечника при COVID-19 (обзор литературы)..... 216

Микуляк Н. И., Сорокин И. А., Сорокина Л. А., Кинзирский А. С., Костригина Е. Д. Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19..... 232

UNIVERSITY PROCEEDINGS
VOLGA REGION

MEDICAL SCIENCES

№ 3 (67) 2023

CONTENT

DENTISTRY

Igidbashyan V.M., Zyulkina L.A., Mitina O.N., Basheva Yu.V.
The research of silver-containing drugs' effectiveness in the complex treatment in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis 6

Frolova K.E., Zyulkina L.A. The X-ray evaluation of a treatment's quality in patients with chronic apical periodontitis by measuring the optical density of the periapical bone tissue 14

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Mitroshin A.N., Muyzemnek A.Yu., Ksenofontov M.A., Kosmynin D.A.
Stress assessment of the hip joint endoprosthesis's head and liner design in different sizes with a pyrocarbon friction pair 21

SURGERY

Vlasov A.P., Al-Kubaysi Sh.S., Levkin K.I., Myshkina N.A., Khachaturov M.Yu.
The features of hemostasis disorders in acute pancreatitis in patients with coronavirus infection (COVID-19) 29

Korobov A.V., Sergatskiy K.I., Muromtseva E.V., Titova E.V., Aljabr M.
Assessment of risk factors for formation of the abdominal white line hernias 39

Salakhov E.K., Vlasov A.P., Rubtsov O.Yu., Sitdikov I.I.
Laparoscopy in the treatment of inflammatory disease of the abdominal cavity (literature review) 46

Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Muromtseva E.V., Ivachev A.S., Feoktistov Ya.E. Early diagnosis of recurrent bleeding from the upper part of the digestive tube: problematic aspects and solutions (literature review) .. 56

Titova E.V., Nikol'skiy V.I., Mikulyak N.I., Mitroshin A.N., Sergatskiy K.I.
Dynamics of the cytokine profile in patients after prosthetic hernioplasty 73

INTERNAL DISEASES

Abdelaziz M.A., Gorgan I.V., Mayorov A.E., Denisov S.N., Bloshkina N.I. Photodynamic therapy: aspects of application and modification capabilities (literature review) 80

Musatova L.A., Krasnova L.I., Burlakov V.S., Khayarova D.S.
Clinical features of the course of illness a new coronavirus infection in children of different age groups 93

Shklyaev A.E., Galikhanova Yu.I., Tolmachev D.A. Effect of depression and stress level on the functional state of the gastrointestinal tract..... 104

CARDIOLOGY

Rakhmatullov R.F., Rakhmatullov F.K., Timofeeva N.A. Myocardial fibrosis during atrial fibrillation: histological and cardiographic predictors 113

ANATOMY AND ANTHROPOLOGY

Zotkin V.V., Anisimov D.I., Anisimova E.A., Chelnokova N.O., Sadovskov N.M.
Variability of the intervertebral foramens of the thoracic spine in mature individuals..... 124

Ikonnikov D.S., Kalmin O.V., Kalmin O.O. The complex characteristics of anthropological materials of the late 17^{th} – beginning 18^{th} centuries from the square named after M.Yu. Lermontov in Penza 137

Kalmin O.V., Luk'yanenko D.A. Changes in anthropometric and somatometric parameters of young men in Penza region for 15 years..... 151

Luzin V.I., Morozov V.N. Effect of the 60-day introduction of tartrazine and mexidol on the ultrastructure of the rat's parathyroid gland chief cells..... 160

MORBID ANATOMY

Averkin N.S., Fedorova M.G., Vishnyakova Zh.S., Evseeva O.P., Pryazhentseva T.V. Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review)..... 172

Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. Morphofunctional transformation of the thyroid gland in poisoning with heavy metals and their compounds (literature review)..... 188

PHYSIOPATHOLOGY

Vlasova T.I., Shishkanova T.I., Gromova E.V., Davydova E.A., Madonov K.S.
Etiopathogenetic components of microcirculatory disorders as risk factors of preeclampsia 202

Levashova O.A., Dolgikh T.I., Lesina O.N., Mineeva V.G., Mikulyak N.I.
Molecular mechanisms of intestinal damage in COVID-19 (literature review)..... 216

Mikulyak N.I., Sorokin I.A., Sorokina L.A., Kinzirskiy A.S., Kostrigina E.D.
Pathogenetic significance of large forms of platelets in complication of COVID-19..... 232

УДК 616.31
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-1

Исследование эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом

В. М. Игидбашян[1], Л. А. Зюлькина[2], О. Н. Митина[3], Ю. В. Башева[4]

[1,2,3,4]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]stomatologfs@yandex.ru, [2]larisastom@yandex.ru,
[3]oksanamitina79@gmail.com, [4]bashevaiuliia@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Актуальной задачей современной стоматологии является поиск альтернативных решений для лечения пациентов с гингивитом, имеющих ограниченные возможности использования антибактериальной терапии в силу возможной резистентности ряда микроорганизмов, аллергических реакций, гепатотоксичности и других факторов. В этой связи представляется рациональным применение в комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита серебросодержащих препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении различных грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий, а также проявляющих вирулицидную и фунгицидную активность, что дает возможность осуществлять санацию полости рта от патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Целью исследования стало изучение эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении хронического генерализованного катарального гингивита. *Материалы и методы.* Проведено исследование активности ферментов смешанной слюны с целью изучения эффективности использования серебросодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Исследовано три группы пациентов первого периода зрелого возраста. Всем пациентам, за исключением третьей группы, осуществляли аппликации лекарственных препаратов дважды в день в течение 10 сут. Пациентам первой группы наносили аппликации с препаратом Витаргол, пациентам второй группы – с препаратом Аргогель, пациентам третьей группы (группы сравнения) назначали ежедневные полоскания 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. Также было обследовано 20 практически здоровых лиц. Результаты исследования были обработаны вариационно-статистическими методами с помощью пакета программ Statistica for Windows v 10.0. *Результаты.* Активность лактатдегидрогеназы у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом после лечения с использованием препарата Витаргол через 6 месяцев после лечения снизилась на 21,6 %, с использованием препарата Аргогель – на 36,2 %, с использованием 0,05 % раствора хлоргексидина – на 31,5 %. Активность аспартатаминотрансферазы через аналогичный период наблюдений снизилась: при использовании препарата Витаргол – на 31 %, при использовании препарата Аргогель – на 31,9 %, при использовании 0,05 % раствора хлоргексидина биглюконата – на 45,8 %. *Выводы.* Наилучшие ре-

© Игидбашян В. М., Зюлькина Л. А., Митина О. Н., Башева Ю. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

зультаты получены в группе с применением антисептической обработки 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, однако препаратом выбора для поддерживающей терапии у пациентов с наличием ограничений к антибактериальной терапии могут служить серебросодержащие препараты Аргогель и Витаргол, обладающие биоцидной активностью и способствующие купированию воспалительного процесса в тканях десны.

Ключевые слова: гингивит, серебросодержащие препараты, смешанная слюна

Для цитирования: Игидбашян В. М., Зюлькина Л. А., Митина О. Н., Башева Ю. В. Исследование эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 6–13. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-1

The research of silver-containing drugs' effectiveness in the complex treatment in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis

V.M. Igidbashyan[1], L.A. Zyulkina[2], O.N. Mitina[3], Yu.V. Basheva[4]

[1,2,3,4]Penza State University, Penza, Russia

[1]stomatologfs@yandex.ru, [2]larisastom@yandex.ru,
[3]oksanamitina79@gmail.com, [4]bashevaiuliia@gmail.com

Abstract. *Background.* An urgent task of modern dentistry is to find alternative solutions for the treatment of patients with gingivitis who have limited opportunities to use antibacterial therapy due to the possible resistance of a number of microorganisms, allergic reactions, hepatotoxicity and other factors. In this regard, it seems rational to use in the complex therapy of chronic generalized catarrhal gingivitis silver-containing drugs that are highly effective against various gram-positive and gram-negative strains of bacteria, as well as showing viricidal and fungicidal activity, which makes it possible to sanitize the oral cavity from pathogenic and conditionally pathogenic microflora. The purpose of the study is to study the effectiveness of silver-containing drugs in the complex treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis. Materials and methods. A study of the activity of enzymes of mixed saliva was conducted in order to study the effectiveness of the use of silver-containing drugs in the complex treatment of patients with chronic generalized catarrhal gingivitis. 3 groups of patients of the first period of adulthood were studied. All patients, with the exception of the third group, were administered medications twice a day for 10 days. Patients of the first group were applied with Vitargol, patients of the second group with Argogel, patients of the third group (comparison group) were prescribed daily rinses with 0.05% solution of chlorhexidine bigluconate. 20 practically healthy individuals were also examined. The results of the study were processed by variational statistical methods using the Statistica for Windows v 10.0 software package. Results. Lactate dehydrogenase activity in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis after treatment with the drug "Vitargol" decreased by 21.6% 6 months after treatment, with the use of the drug "Argogel" – by 36.2%, with the use of 0.05% chlorhexidine – by 31.5%. Aspartate aminotransferase activity decreased after the same observation period: when using Vitargol by 31%, when using Argogel – by 31.9%, when using 0.05% of chlorhexidine bigluconate – by 45.8%. Conclusion. The best results were obtained in the group with the use of antiseptic treatment with 0.05% chlorhexidine bigluconate, however, the silver-containing drugs Argogel and Vitargol, which have biocidal activity and contribute to the relief of the inflammatory process in the gum tissues, can serve as the drug of choice for maintenance therapy in patients with restrictions to antibacterial therapy.

Keywords: gingivitis, silver-containing drugs, mixed saliva

For citation: Igidbashyan V.M., Zyulkina L.A., Mitina O.N., Basheva Yu.V. The research of silver-containing drugs' effectiveness in the complex treatment in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):6–13. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-1

Введение

Гингивит является одним из наиболее распространенных заболеваний пародонта и представляет собой воспаление десен при отсутствии клинической потери прикрепления. Им страдает от 50 до 90 % населения [1].

Характерными признаками этого состояния являются: покраснение, отек и кровоточивость десен при зондировании. Интенсивность клинических признаков и симптомов будет различаться как среди различных пациентов, так и между различными участками зубного ряда [2].

При своевременном обращении за стоматологической помощью и грамотном подходе к лечению гингивит является обратимым заболеванием. Однако непролеченные случаи могут привести к более сложному и деструктивному заболеванию, известному как хронический периодонтит, который связан с различными системными состояниями (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемическим инсультом, сахарным диабетом), а также потерей зубов [3, 4].

Гингивит тесно связан с некоторыми социально-экономическими факторами и регулярностью проведения качественной гигиены полости рта [5]. Заболеваемость гингивитом возрастает начиная с 5-летнего возраста, достигая пика в период полового созревания, и остается высокой на протяжении всей жизни. В многочисленных работах зарубежных авторов подчеркивается, что у 13–16-летних подростков в 10–15 % случаев диагностируют генерализованные формы гингивита и пародонтита. Развитие и течение этих заболеваний в молодом возрасте имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при разработке схем комплексного лечения и профилактики этой патологии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют также и о значительном росте числа заболеваний пародонта у лиц в возрасте от 20 до 35 лет [6].

Гингивит, вызванный зубным налетом, имеет множество клинических признаков и симптомов, поэтому как локальные предрасполагающие факторы, так и системные модифицирующие факторы могут влиять на его степень, тяжесть и прогрессирование [7]. Данное заболевание обычно рассматривается как местно-специфическое воспалительное состояние, инициированное накоплением зубной биопленки. Взгляд на микробиоту полости рта как основного этиологического фактора гингивита становится все более дифференцированным. Недавно опубликованные обзоры представили биопленку полости рта как высокодинамическую среду для множества микроорганизмов, все из которых взаимодействуют друг с другом различными способами, а также с организмом человека [7].

Гингивит вызывается компонентами микробного налета, скапливающегося в десневой борозде или вблизи нее; все другие предполагаемые местные и системные этиологические факторы усиливают накопление или задержку

зубного налета либо повышают восприимчивость десневой ткани к микробной атаке. Бактерии, участвующие в развитии гингивита, включают специфические виды Streptococcus, Fusobacterium, Actinomyces, Veillonella и Treponema и, возможно, Bacteroides, Capnocytophaga и Eikenella. Колонизация микроорганизмов происходит последовательно, при этом сложность ассоциированной флоры увеличивается со временем [8].

Лечение гингивита считается как первичной стратегией профилактики пародонтита, так и вторичной стратегией профилактики рецидивирующего пародонтита [8]. В терапии хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ) после проведения профессиональной гигиены полости рта используют антибактериальные препараты и антисептики. Однако такие факторы, как резистентность ряда микроорганизмов, аллергические реакции, гепатотоксичность, приводят к ограниченному их применению, следовательно поиск альтернативных решений является актуальной задачей стоматологии.

Цель исследования – изучение эффективности серебросодержащих препаратов в комплексном лечении ХГКГ.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования было сформировано три группы по 25 пациентов первого периода зрелого возраста с установленным диагнозом ХГКГ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В группах после профессиональной гигиены полости рта проводилась различная поддерживающая терапия. Всем пациентам, за исключением группы 3, осуществляли аппликации серебросодержащих препаратов дважды в день в течение 10 сут. Пациентам группы 1 наносили аппликации с препаратом Витаргол, пациентам группы 2 – препаратом Аргогель, пациентам группы 3 (группы сравнения) назначали ежедневные полоскания 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. Также было обследовано 20 практически здоровых лиц. Эффективность лечения оценивали по результатам исследования параметров активности ферментов смешанной слюны (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) спектрофотометрическим методом через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. Результаты исследования были обработаны вариационно-статистическими методами с помощью пакета программ Statistica for Windows v 10.0. Количественные параметры проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Распределение всех изученных параметров было нормальным. Определяли среднее арифметическое значение исследуемых параметров и стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение

Результаты исследования активности лактатдегидрогеназы в смешанной слюне представлены в табл. 1.

Результаты исследования активности аспартатаминотрансферазы в смешанной слюне представлены в табл. 2.

Уровень активности ЛДГ у здоровых лиц составил 89,42 ± 2,12 МЕ/л. Динамика изменений средних значений ЛДГ в смешанной слюне у пациентов группы 1 имела следующую картину: исходный уровень ЛДГ составил

137,15 ± 5,13 МЕ/л, что в 1,5 раза достоверно превышало значения здоровых пациентов. Терапия с использованием Витаргола в течение 10 дней позволила снизить уровень исследуемого показателя в смешанной слюне на 35,9 % до уровня 87,92 ± 3,64 МЕ/л, что свидетельствовало о снижении активности анаэробной микрофлоры в полости рта. Через 6 месяцев после лечения отмечали увеличение значений ЛДГ на 22,3 % – до 107,53 МЕ/л. Подобная динамика дала основание говорить о недостаточной биоцидной эффективности Витаргола у пациентов с ХГКГ.

Таблица 1

Динамика показателей активности лактатдегидрогеназы смешанной слюны

Группа	ЛДГ (МЕ/л)		
	До лечения	3 месяца	6 месяцев
1	137,15 ± 5,13	87,92 ± 3,64*	107,53 ± 4,16*#
2	143,11 ± 2,71	89,75 ± 3,28*	91,26 ± 2,87*
3	131,92 ± 6,25	88,53 ± 3,76*	90,33 ± 4,29*

Примечание. * – показатели, которые имеют статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$); # – показатели, которые имеют статистически значимые различия с показателями через 3 месяца после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей активности аспартатаминотрансферазы смешанной слюны

Группа	АСТ(МЕ/л)		
	До лечения	3 месяца	6 месяцев
1	32,14 ± 3,11	17,06 ± 1,24*	22,17 ± 2,28*#
2	35,47 ± 1,39	18,67 ± 1,56*	24,15 ± 2,69*#
3	33,08 ± 3,89	16,48 ± 1,01*	17,92 ± 2,06*

Примечание. * – показатели, которые имеют статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$); # – показатели, которые имеют статистически значимые различия с показателями через 3 месяца после лечения ($p < 0,05$).

При использовании препарата Аргогель в качестве биоцидного средства на этапах поддерживающей терапии ХГКТ выявлена следующая динамика ЛДГ: исходные значения не имели достоверных различий с аналогичным показателем пациентов группы 1 и составили 143,11 ± 2,71 МЕ/л ($p < 0,05$). Комплекс лечебных мероприятий с использованием Аргогеля привел к существенному снижению уровня фермента в смешанной слюне, и через 3 месяца наблюдений этот показатель достиг значений 89,75 ± 3,28 МЕ/л, характерных для здоровых пациентов. Важно отметить, что через 6 месяцев после лечения биоцидный эффект Аргогеля по-прежнему позволял сохранять активность фермента на уровне здоровых лиц, значение показателя на данном этапе наблюдений составило 91,26 ± 2,87 МЕ/л.

Группа 3 (группа сравнения) демонстрировала следующую динамику активности ЛДГ на фоне проводимого лечения: высокий уровень исходных значений фермента, как и первых двух групп, явился результатом неудовлетворительной гигиены полости рта и составил 131,92 ± 6,25 МЕ/л.

Использование «золотого стандарта» при лечении ХГКГ хлоргексидина биглюконата привело к значительному снижению бактериальной нагрузки в полости рта и, как следствие, к падению активности фермента до значений здоровых лиц (88,53 ± 3,76 МЕ/л). Через 6 месяцев после лечения достоверных различий с показателем, полученным через 3 месяца после лечения, не отмечено ($p < 0,05$).

Уровень активности АСТ у здоровых лиц составил 18,53 ± 2,38 МЕ/л. В ходе исследования активности АСТ у пациентов группы 1 установлено, что значения фермента, выявленные до лечения, превышали значения здоровых пациентов на 73,4 % и составили 32,14 ± 3,11 МЕ/л. После терапии с использованием Витаргола удалось снизить активность АСТ до значений здоровых пациентов, и через 3 месяца наблюдений показатель определялся на уровне 17,06 ± 1,24 МЕ/л. Через 6 месяцев наблюдений отмечали рост активности АСТ до значений 22,17 ± 2,28 МЕ/л.

Аналогичную тенденцию наблюдали при использовании в качестве поддерживающего препарата Аргогель. Так, до лечения уровень АСТ в смешанной слюне составил 35,47 ± 1,39 МЕ/л при значениях нормы 18,53 ± 2,28 МЕ/л. Через 3 месяца после лечения активность фермента снизилась на 47,4 % – до 18,67 ± 1,56 МЕ/л, однако через 6 месяцев, как и у пациентов группы 1, отмечали тенденцию к росту активности АСТ (24,15 ± 2,69 МЕ/л).

Группа сравнения демонстрировала наилучшую динамику активности аспартатаминотрансферазы в ходе проводимого лечения. Исходные значения, связанные с наличием зубного налета и, как результат, протеолиза белков на фоне ХГКГ, составили 33,08 ± 3,89 МЕ/л. Полоскания 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата привели к снижению концентрации свободных аминокислот в смешанной слюне и уменьшению активности АСТ. Так, показатель через 3 месяца наблюдений составил 16,48 ± 1,01 МЕ/л, а через 6 месяцев – 17,92 ± 2,06 МЕ/л.

Полученные нами данные согласуются с результатами, опубликованными как стоматологами, так и специалистами смежных специальностей, использующими серебросодержащие препараты в комплексном лечении воспалительных процессов. Так, по данным К. М. Фидаровой (2016), препараты, содержащие наночастицы серебра, обладают достаточной антибактериальной активностью и могут быть рекомендованы к использованию при лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов [9]. В стоматологии известно применение в качестве средства профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта раствора ополаскивателя НанАргол, которой, по данным исследователей, способствует восстановлению биоценоза ротовой полости за счет снижения частот выделения грибов рода Candida и представителей семейства кишечных бактерий [10].

Заключение

Таким образом, наилучшие результаты получены в группе с применением антисептической обработки 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, однако препаратом выбора для поддерживающей терапии у пациентов с наличием ограничений к антибактериальной терапии могут служить серебросодержащие препараты Аргогель и Витаргол, обладающие биоцидной активностью и способствующие купированию воспалительного процесса в тканях десны.

Список литературы

1. Murakami S., Mealey B. L., Mariotti A., Chapple I. L. C. Dental plaque-induced gingival conditions // Journal of Clinical Periodontology. 2018. Vol. 45, № 20. P. 17–27.
2. Zhang J., Xuan D., Fan W., Zhang X., Dibart S., De Vizio W., Panagakos F., Zhang Y. P. Severity and prevalence of plaque-induced gingivitis in the Chinese population // Compendium of continuing education in dentistry. 2010. Vol. 31, № 8. P. 624–629.
3. Zini A., Mazor S., Timm H., Barker M. L., Grender J. M., Gerlach R. W., Biesbrock A. R. Effects of an oral hygiene regimen on progression of gingivitis/early periodontitis: A randomized controlled trial // Canadian Journal of Dental Hygiene. 2021. Vol. 55, № 2. P. 85–94.
4. Funieru C., Klinger A., Băicuș C., Funieru E., Dumitriu H. T., Dumitriu A. Epidemiology of gingivitis in schoolchildren in Bucharest, Romania: a cross-sectional study // Journal of Periodontal Research. 2017. Vol. 52, № 2. P. 225–232.
5. Trombelli L., Farina R., Silva C. O., Tatakis D. N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations // Journal of Periodontology. 2018. Vol. 89. P. 46–73.
6. Chapple I. L. C., Mealey B. L., Van Dyke T. E. [et al.]. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions // Journal of Clinical Periodontology. 2018. Vol. 20. P. 68–77.
7. Woelber J. P., Gärtner M., Breuninger L. [et al.]. The influence of an anti-inflammatory diet on gingivitis. A randomized controlled trial // Journal of Clinical Periodontology. 2019. Vol. 46, № 4. P. 481–490.
8. Figuero E., Nóbrega D. F., García-Gargallo M., Tenuta L. M., Herrera D., Carvalho J. C. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review // Journal of Clinical Periodontology. 2017. Vol. 18. P. 116–134.
9. Фидарова К. М., Семенов Ф. В. Местное применение препаратов на основе наночастиц серебра после операций в полости носа и околоносовых пазух // Российская оториноларингология. 2016. № 3. С. 199–202.
10. Леонтьев В. К., Кузнецов Д. В., Фролов Г. А., Погорельский И. П., Латута Н. В., Карасенков Я. Н. Антибактериальные эффекты наночастиц металлов // Российский стоматологический журнал. 2017. Т. 21, № 6. С. 304–307.

Referenses

1. Murakami S., Mealey B.L., Mariotti A., Chapple I.L.C. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(20):17–27.
2. Zhang J., Xuan D., Fan W., Zhang X., Dibart S., De Vizio W., Panagakos F., Zhang Y.P. Severity and prevalence of plaque-induced gingivitis in the Chinese population. *Compendium of continuing education in dentistry*. 2010;31(8):624–629.
3. Zini A., Mazor S., Timm H., Barker M.L., Grender J.M., Gerlach R.W., Biesbrock A.R. Effects of an oral hygiene regimen on progression of gingivitis/early periodontitis: A randomized controlled trial. *Canadian Journal of Dental Hygiene*. 2021;55(2):85–94.
4. Funieru C., Klinger A., Băicuș C., Funieru E., Dumitriu H.T., Dumitriu A. Epidemiology of gingivitis in schoolchildren in Bucharest, Romania: a cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(2):225–232.
5. Trombelli L., Farina R., Silva C.O., Tatakis D.N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*. 2018;89:46–73.
6. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Pe-ri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;20:68–77.

8. Woelber J.P., Gärtner M., Breuninger L. et al. The influence of an anti-inflammatory diet on gingivitis. A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(4):481–490.
9. Figuero E., Nóbrega D.F., García-Gargallo M., Tenuta L.M., Herrera D., Carvalho J.C. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;18:116–134.
10. Fidarova K.M., Semenov F.V. Local use of preparations based on silver nanoparticles after surgery in the nasal cavity and paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology*. 2016;(3):199–202. (In Russ.)
11. Leont'ev V.K., Kuznetsov D.V., Frolov G.A., Pogorel'skiy I.P., Latuta N.V., Karasenkov Ya.N. Antibacterial effects of metal nanoparticles. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal = Russian dental journal*. 2017;21(6):304–307. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Вартуи Михайловна Игидбашян
кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Vartui M. Igidbashyan
Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: stomatologfs@yandex.ru

Лариса Алексеевна Зюлькина
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Larisa A. Zyulkina
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: larisastom@yandex.ru

Оксана Николаевна Митина
ассистент кафедры стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Oksana N. Mitina
Assistant of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: oksanamitina79@gmail.com

Юлия Викторовна Башева
старший преподаватель кафедры стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Yuliya V. Basheva
Senior Lecturer of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: bashevaiuliia@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 03.06.2023

Принята к публикации / Accepted 11.07.2023

УДК116.314.163-08
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-2

Рентгенологическая оценка качества лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом путем измерения показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области

К. Е. Фролова[1], Л. А. Зюлькина[2]

[1,2]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]kristina.frolova.1983@mail.ru, [2]larisastom@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели*. Несмотря на значительное увеличение числа публикаций, посвященных совершенствованию лечебно-диагностических стратегий при лечении пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, отдаленные результаты проводимого рентгенологического мониторинга терапии остаются далекими от благоприятных. Также в настоящее время происходит увеличение распространенности данной нозологической формы в структуре стоматологической заболеваемости, обусловливая тем самым более пристальное внимание к пациентам с патологиями тканей периодонта. Цель исследования – оценка эффективности использования внутриканального лекарственного средства «Кальсепт с йодоформом» для лечения инфицированных корневых каналов зубов у пациентов с диагнозом «хронический апикальный периодонтит» путем измерения показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области. *Материалы и методы*. Отобраны 40 пациентов с диагнозом «хронический апикальный периодонтит». Проведена рентгенологическая оценка эффективности проводимой терапии с применением метода отсроченной обтурации, предусматривающей внутриканальное введение материала «Кальсепт с йодоформом». *Результаты*. Анализ показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области демонстрировал значительную убыль очагов деструкции с последующей остеорегенерацией исследуемой области в результате проводимого лечения. *Выводы*. Показатели оптической плотности костной ткани являются важными лечебно-диагностическими критериями. Пломбировочный материал «Кальсепт с йодоформом» может быть препаратом выбора при лечении пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит, конусно-лучевая компьютерная томография, оптическая плотность костной ткани периапикальной области, Кальсепт с йодоформом

Для цитирования: Фролова К. Е., Зюлькина Л. А. Рентгенологическая оценка качества лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом путем измерения показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 14–20. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-2

The X-ray evaluation of a treatment's quality in patients with chronic apical periodontitis by measuring the optical density of the periapical bone tissue

K.E. Frolova[1], L.A. Zyulkina[2]

© Фролова К. Е., Зюлькина Л. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

[1,2]Penza State University, Penza, Russia
[1]kristina.frolova.1983@mail.ru, [2]larisastom@yandex.ru

Abstract. *Background.* Despite a significant increase in the number of publications devoted to the improvement of therapeutic and diagnostic strategies in the treatment of patients with chronic apical periodontitis, the long-term results of X-ray monitoring of therapy remain far from favorable. Also, at present, there is an increase in the prevalence of this nosological form in the structure of dental morbidity, thereby causing closer attention to patients with periodontal tissue pathologies. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of using the intra-channel drug "Calcept with iodoform" for the treatment of infected root canals of teeth diagnosed with chronic apical periodontitis by measuring the optical density of the periapical bone tissue. *Materials and methods.* 40 patients with a diagnosis of "chronic apical periodontitis" were selected. An X-ray evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out using the delayed obturation method, which provides for the intra-channel introduction of the "Calcept with iodoform" material. *Results.* The analysis of the indicators of the optical density of the periapical bone tissue demonstrated a significant decrease in the foci of destruction with subsequent osteoregeneration of the studied area as a result of the treatment. *Conclusions.* Indicators of optical density of bone tissue are important therapeutic and diagnostic criteria. The filling material "Calcept with iodoform" may be the drug of choice in the treatment of patients with chronic apical periodontitis.

Keywords: chronic apical periodontitis, cone-beam computed tomography, optical density of periapical bone tissue, Calcept with iodoform

For citation: Frolova K.E., Zyulkina L.A. The X-ray evaluation of a treatment's quality in patients with chronic apical periodontitis by measuring the optical density of the periapical bone tissue. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):14–20. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-2

Введение

Несмотря на значительное увеличение числа публикаций, посвященных совершенствованию лечебно-диагностических стратегий пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, отдаленные результаты проводимого рентгенологического мониторинга терапии остаются далекими от благоприятных. Также в настоящее время происходит увеличение распространенности данной нозологической формы в структуре стоматологической заболеваемости, обусловливая тем самым более пристальное внимание к пациентам с патологиями тканей периодонта. Многочисленными исследованиями установлено, что патогенез хронического апикального периодонтита связан с распространением инфекции системы корневых каналов в периапикальные ткани [1–3].

С клинической точки зрения следует отметить, что для долгосрочного успеха эндодонтического лечения необходима полная санация системы корневого канала, которая связана с уменьшение количества вирулентных бактерий и их полной ликвидацией. Кроме того, сложная анатомия системы корневых каналов и наличие множества труднодоступных областей, таких как боковые каналы и дентинные канальцы, затрудняет удаление микроорганизмов из инфицированных областей. Бактерии, которые не удалось ликвидировать в системе корневых каналов, могут сохраняться и размножаться после временной внутриканальной обтурации, часто достигают прежнего патогенного уровня, приводя к вторичной эндотерапии и многочисленным ранним и поздним осложнениям [4, 5].

По данным отечественных и зарубежных авторов, в ряде случаев для уничтожения бактерий из системы корневых каналов широко используют различные внутриканальные препараты, однако единого мнения относительно их использования и эффективности нет [6].

Общеизвестно, что гидроокись кальция является наиболее часто используемым внутриканальным препаратом, который применяется на различных этапах эндодонтического лечения системы корневых каналов и доступен в различных комбинациях для снижения бактериальной нагрузки [7, 8].

На сегодня современная стоматология располагает различными диагностическими методами оценки эффективности проводимых терапевтических стратегий у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом. Одним из неинвазивных методов оценки терапии хронического апикального периодонтита с применением внутриканальных лекарственных средств выступает измерение оптической плотности костной ткани интересующей области, которое позволяет значительно расширить диагностические возможности проводимых манипуляций [9, 10].

Следует отметить, что данный диагностический метод помогает оценить степень воздействия выбранных внутриканальных препаратов на очаг воспаления зоны апекса у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом при динамическом наблюдении как в ближайшие, так и отдаленные сроки [11].

Цель исследования – оценка эффективности использования внутриканального лекарственного средства «Кальсепт с йодоформом» для лечения инфицированных корневых каналов зубов у пациентов с диагнозом «хронический апикальный периодонтит» путем измерения показателей оптической плотности костной ткани периапикальной области.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ лечения 40 пациентов второго периода зрелого возраста с установленным диагнозом К04.5 «хронический апикальный периодонтит» на кафедре стоматологии Пензенского государственного университета за 2022 г. Распределение обследуемых пациентов по половому признаку было следующим: мужчины – 18 (45 %), женщины – 22 (55 %).

Критерии включения: подписанное информированное согласие, клинически диагностированный «хронический апикальный периодонтит» К04.5, очаг деструкции до 5 мм, отсутствие заболеваний пародонта, соматическая патология в стадии ремиссии, отсутствие в анамнезе применения антибиотиков за последние 3 месяца.

Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия, искривленные корневые каналы, перелом корня зуба, очаг деструкции более 5 мм, алкогольная и наркотическая зависимость, онкологические патологии, беременность, аллергические реакции на препараты гидроокиси кальция и йода в анамнезе.

Всем пациентам было проведено стандартное эндодонтическое лечение согласно клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей (утверждены Постановлением № 15 Совета ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30 сентября 2014 г., актуализированы 2 августа 2018 г.) с приме-

нением метода внутриканального введения материала «Кальсепт с йодоформом» (Омега-Дент, Россия). Состав внутриканального препарата представлен следующими компонентами: кальция гидроокись, сульфат бария, йодоформ, натрия хлорид, кальция хлорид, калия хлорид и бикарбонат натрия, дистиллированная вода (по ТУ 9391-011-49908538-2010 РУ № ФСР 2010/07974 от 11.06.2010).

Сроки временной обтурации составили 14 дней, через 7 дней всем пациентам проводили замену внутриканального материала на стерильную композицию. Постоянную обтурацию системы корневых каналов осуществляли методом латеральной (боковой) конденсации холодной гуттаперчей с двухкомпонентным силером «АН- Plus».

На этапах диагностики и после проводимого лечения (через 6 и 12 месяцев) состояние периапикальных тканей всем пациентам оценивали рентгенологически на конусно-лучевом компьютерном томографе (КЛКТ) Orthophos XG 3D Sirona с программным обеспечением Galaxis. Доза облучения составила 0,693 мкЗв. Измерение оптической плотности костной ткани периапикальной области осуществлялось в области верхушки корня зуба с отступом 3 мм от периодонтальной щели в полутоновых значениях. Анализ результатов проводился в условных единицах (у.е.) оптической плотности костной ткани.

Статическая обработка количественных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0. Все изученные параметры проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Распределение всех изученных параметров было нормальным.

Результаты исследований и обсуждение

В результате проведенных рентгенологических исследований получены данные, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Показатели оптической плотности костной ткани периапикальной области по данным КЛКТ (у.е.)

Срок наблюдения	Группа наблюдения ($n = 40$)		
	Минимум	Максимум	$M \pm \sigma$
До лечения	1201,00	1310,00	1240,59 ± 23,08
6 месяцев	1438,00	1498,00	1471,62 ± 15,80
12 месяцев	1578,00	1696,00	1647,41 ± 33,10

Изучение на диагностических этапах оптической плотности костной ткани периапикальной области позволило установить среднее значение исследуемого показателя, величина которого составила 1240,59 ± 23,08 у.е., что значительно ниже установленной нормы ($p < 0,05$).

После проведенных лечебных манипуляций с применением внутриканальной пасты «Кальсепт с йодоформом» в динамическом аспекте через 6 месяцев при исследовании апикальной зоны были выявлены более высокие значения оптической плотности интересующей области по сравнению с исходными данными, при этом показатели составили 1471,62 ± 15,80 у.е.

В обследуемых областях на изображениях, полученных с помощью КЛКТ при проведении мониторинга проводимого лечения, отмечена равномерная плотность костной ткани с редукцией очагов деструкции, которая хорошо визуализировалась. Данная рентгенологическая картина свидетельствовала о репаративных свойствах компонентов применяемой внутриканальной пасты, что, по нашему мнению, в большей степени обусловлено комбинацией гидроксида кальция с йодоформом, который усиливает действие первого компонента за счет активации и наращивания антимикробных свойств.

Согласно данным проведенного анализа через 12 месяцев показатели оптической плотности костной ткани исследуемой области достигли 1647,41 ± 33,10 у.е. Таким образом, редукция очага деструкции через 1 год соответствовала 94,7 % у всех обследуемых пациентов, что говорит о восстановлении костной ткани в подавляющем большинстве случаев.

Следует отметить высокий уровень остеорегенерации периапикальной области, который был опосредован проводимой этиопатогенетической терапией с применением метода отсроченного пломбирования с внутриканальным введением временного пломбировочного материала «Кальсепт с йодоформом».

Заключение

Проведенные нами рентгенологические исследования предоставили возможность констатировать факт изменения параметров оптической плотности костной ткани периапикальной области как одного из приоритетных лечебно-диагностических критериев возникновения и прогрессирования воспалительных процессов тканей периодонта. Внутриканальный пломбировочный материал «Кальсепт с йодоформом» может быть препаратом выбора при разработке и реализации терапевтических стратегий у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

Список литературы

1. Орехова Э. М., Романовская А. А. Комплексное применение полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля Холисал для улучшения процессов остеорепарации у больных хроническим верхушечным периодонтитом // Физиотерапевт. 2018. № 6. С. 4–8.
2. Демьяненко С. А., Тофан Ю. В. Современные аспекты в лечении хронического апикального периодонтита // Эндодонтия Today. 2018. № 3. С. 51–56.
3. Адамчик А. А., Таиров В. В., Кирш К. Д. Клинические аспекты восстановления очагов дестуктивных форм периодонтита // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16, № 2. С. 505–513.
4. Pallepagu S., Aravelli S., Bamini B., B N. N., Reddy N., Amaravai A. R. Retrievability of Odontopaste and Metapex With 17 % Ethylenediaminetetraacetic Acid and 10 % Maleic Acid From Root Canals: An Invitro Study // Cureus. 2022. Vol. 14, № 1. P. 1–6.
5. Motiwala M. A., Habib S., Ghafoor R., Irfan S. Comparison of antimicrobial efficacy of Calcipex and Metapex in endodontic treatment of chronic apical periodontitis: a randomised controlled trial study protocol // BMJ Open. 2021. Vol. 11, iss. 7. P. 1–5.
6. Абдыбекова А. К., Алдашева М. А. Современные средства для временной обтурации корневых каналов (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 2. С. 193–198.
7. Ratih D. N., Mulyawati E., Fajrianti H. Antibacterial efficacy, calcium ion release, and pH using calcium hydroxide with three vehicles // Journal of Conservative Dentistry. 2022. Vol. 25, № 5. P. 515–520.

8. Юсупова А. Ф., Герасимова Л. П., Усманова И. Н., Сорокин А. П. Оценка оптической плотности костной ткани в очаге деструкции хронического апикального периодонтита // Уральский медицинский журнал. 2018. № 7 (162). С. 48–51.
9. Когина Э. Н., Герасимова Л. П., Саптаров Ю. Н. Сравнительная эффективность комплексной терапии и стандартного метода лечения деструктивных форм периодонтита на основании денситометрического и иммунологического методов исследования // Проблемы стоматологии. 2017. Т. 13, № 3. С. 24–28.
10. Курманалина М. А., Ураз Р. М. Сравнительная эффективность терапии хронического периодонтита на основании оптической денситометрии // Современная стоматология: от традиций к инновациям : материалы Междунар. науч.-практ. конф. Тверь, 2018. С. 233–234.
11. Адамчик А. А., Иващенко В. А., Кирш К. Д. К вопросу повышения эффективности лечения болезни пульпы и периапикальных тканей // Fundamental science and technology : сб. науч. ст. по материалам X Междунар. науч.-практ. конф. Уфа, 2022. Т. 3. С. 149–157.

Referenses

1. Orekhova E.M., Romanovskaya A.A. Complex use of polychromatic incoherent radiation and dental gel Cholisal to improve osteoreparation processes in patients with chronic apical periodontitis. *Fizioterapevt = Physiotherapist*. 2018;(6):4–8. (In Russ.)
2. Dem'yanenko S.A., Tofan Yu.V. Modern aspects in the treatment of chronic apical periodontitis. *Endodontiya Today = Endodontiya Today* . 2018;(3):51–56. (In Russ.)
3. Adamchik A.A., Tairov V.V., Kirsh K.D. Clinical aspects of restoration of foci of destructive forms of periodontitis. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2021;16(2):505–513. (In Russ.)
4. Pallepagu S., Aravelli S., Bamini B., B N.N., Reddy N., Amaravai A.R. Retrievability of Odontopaste and Metapex With 17 % Ethylenediaminetetraacetic Acid and 10 % Maleic Acid From Root Canals: An Invitro Study. *Cureus*. 2022;14(1):1–6.
5. Motiwala M.A., Habib S., Ghafoor R., Irfan S. Comparison of antimicrobial efficacy of Calcipex and Metapex in endodontic treatment of chronic apical periodontitis: a randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(7):1–5.
6. Abdybekova A.K., Aldasheva M.A. Modern means for temporary obturation of root canals (literature review). *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2020;(2):193–198. (In Russ.)
7. Ratih D.N., Mulyawati E., Fajrianti H. Antibacterial efficacy, calcium ion release, and pH using calcium hydroxide with three vehicles. *Journal of Conservative Dentistry*. 2022;25(5):515–520.
8. Yusupova A.F., Gerasimova L.P., Usmanova I.N., Sorokin A.P. Assessment of the optical density of bone tissue in the focus of destruction of chronic apical periodontitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural medical journal*. 2018;(7):48–51. (In Russ.)
9. Kogina E.N., Gerasimova L.P., Saptarov Yu.N. Comparative effectiveness of complex therapy and the standard method of treatment of destructive forms of periodontitis based on densitometric and immunological research methods. *Problemy stomatologii = Issues of dentistry*. 2017;13(3):24–28. (In Russ.)
10. Kurmanalina M.A., Uraz R.M. Comparative effectiveness of therapy for chronic periodontitis based on optical densitometry. *Sovremennaya stomatologiya: ot traditsiy k innovatsiyam: materialy Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. = Modern dentistry: from tradition to innovation: proceedings of the International scientific and practical conference*. Tver', 2018:233–234. (In Russ.)
11. Adamchik A.A., Ivashchenko V.A., Kirsh K.D. On the issue of increasing the effectiveness of treatment of disease of the pulp and periapical tissues. *Fundamental science and*

technology: sb. nauch. st. po materialam X Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. = Fundamental science and technology: proceedings of the 10th International scientific and practical conference. Ufa, 2022;3:149–157. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Кристина Евгеньевна Фролова
старший преподаватель кафедры стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kristina.frolova.1983@mail.ru

Kristina E. Frolova
Senior lecturer of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Алексеевна Зюлькина
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: larisastom@yandex.ru

Larisa A. Zyulkina
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of dentistry, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.06.2023

Принята к публикации / Accepted 20.07.2023

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

УДК 617.3
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-3

Оценка напряжения конструкции головки и вкладыша эндопротеза тазобедренного сустава разного размера с пироуглеродной парой трения

А. Н. Митрошин[1], А. Ю. Муйземнек[2], М. А. Ксенофонтов[3], Д. А. Космынин[4]

[1,2,3,4]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]an-mitroshin@mail.ru, [2]muyzemnek@yandex.ru,
[3]maksenofontov@mail.ru, [4]kosmynin86@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Асептическое расшатывание компонентов эндопротеза тазобедренного сустава является общемировой проблемой. Для снижения риска развития данного послеоперационного осложнения ведутся работы по совершенствованию материалов пары трения, продукты износа которой являются основной причиной возникновения асептической нестабильности. Цель исследования: используя математическое моделирование узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава с парой трения из монолитного пироуглерода, оценить напряжения в конструкции и определить зависимость полученных показателей от размера компонентов. *Материалы и методы.* Оценка напряжений в конструкциях пары трения из пироуглерода проводилась на математической модели головки и вкладыша с нагрузками, описанными в ГОСТ Р ИСО 14242-3–2013. Были исследованы две конструкции диаметром 28 и 38 мм. Варьируемыми параметрами являлись величина зазора между сопрягаемыми частями головки и вкладыша и угол приложения нагрузки к вкладышу. *Результаты.* Напряжения в конструкциях не превысили прочность материалов. Запас прочности составил 4,5 в конструкции 28 мм и 5,2 – в конструкции 38 мм.

Ключевые слова: пара трения, эндопротез тазобедренного сустава, математическое моделирование

Для цитирования: Митрошин А. Н., Муйземнек А. Ю., Ксенофонтов М. А., Космынин Д. А. Оценка напряжения конструкции головки и вкладыша эндопротеза тазобедренного сустава разного размера с пироуглеродной парой трения // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 21–28. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-3

Stress assessment of the hip joint endoprosthesis's head and liner design in different sizes with a pyrocarbon friction pair

A.N. Mitroshin[1], A.Yu. Muyzemnek[2], M.A. Ksenofontov[3], D.A. Kosmynin[4]

© Митрошин А. Н., Муйземнек А. Ю., Ксенофонтов М. А., Космынин Д. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

[1,2,3,4]Penza State University, Penza, Russia
[1]an-mitroshin@mail.ru, [2]muyzemnek@yandex.ru,
[3]maksenofontov@mail.ru, [4]kosmynin86@mail.ru

Abstract. *Background.* Aseptic loosening of hip replacement components is a worldwide problem. To reduce the risk of developing this postoperative complication, work is underway to improve the materials of the friction pair, the wear products of which are the main cause of aseptic instability. The purpose of the study is to use the mathematical modeling of the mobility unit of a hip joint endoprosthesis with a friction pair made of monolithic pyrolytic carbon, evaluate the stresses in the structure and determine the dependence of the obtained indicators on the size of the components. *Materials and methods.* The assessment of stresses in the structures of a friction pair made of pyrocarbon was carried out on a mathematical model of the head and liner, with the loads described in GOST R ISO 14242-3–2013. Two designs with a diameter of 28 mm and 38 mm were investigated. The variable parameters were the size of the gap between the mating parts of the head and the liner and the angle of application of the load to the liner. *Results.* The stresses in the structures did not exceed the strength of the materials. The margin of safety was 4.5 in the 28 mm design and 5.2 in the 38 mm design.

Keywords: friction pair, hip joint endoprosthesis, mathematical modeling

For citation: Mitroshin A.N., Muyzemnek A.Yu., Ksenofontov M.A., Kosmynin D.A. Stress assessment of the hip joint endoprosthesis's head and liner design in different sizes with a pyrocarbon friction pair. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):21–28. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-3

Введение

Увеличение срока службы эндопротезов крупных суставов человека является актуальной задачей на сегодня [1]. Высокие требования к прочности и износостойкости конструкции пары трения эндопротеза тазобедренного сустава обусловлены нагрузками, возникающими в суставе, особенно если конструкция подразумевает два разных материала [2]. На нагружаемые поверхности материалов конструкции влияет однородность структуры нагружаемой поверхности, в связи с этим использование монолитных компонентов позволит сделать конструкцию более прочной [3].

Цель исследования: используя математическое моделирование узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава с парой трения из монолитного пироуглерода оценить напряжения в конструкции и определить зависимость полученных показателей от размера компонентов.

Материалы и методы

Для выполнения оценки напряжений в конструкции была создана математическая модель головки и вкладыша эндопротеза с монолитной углеродной частью.

Выполнены расчеты напряженно-деформированного состояния узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава с монолитной углеродной частью при различных условиях статической нагрузки и последующая сравнительная оценка прочности узлов подвижности эндопротеза тазобедренного сустава с немонолитной головкой.

Рассматривались две конструкции пары трения эндопротеза тазобедренного сустава, различающиеся диаметром головки и вкладыша (рис. 1 и 2).

Пары трения имели диаметр головки и вкладыша узла подвижности, равный 28 и 36 мм.

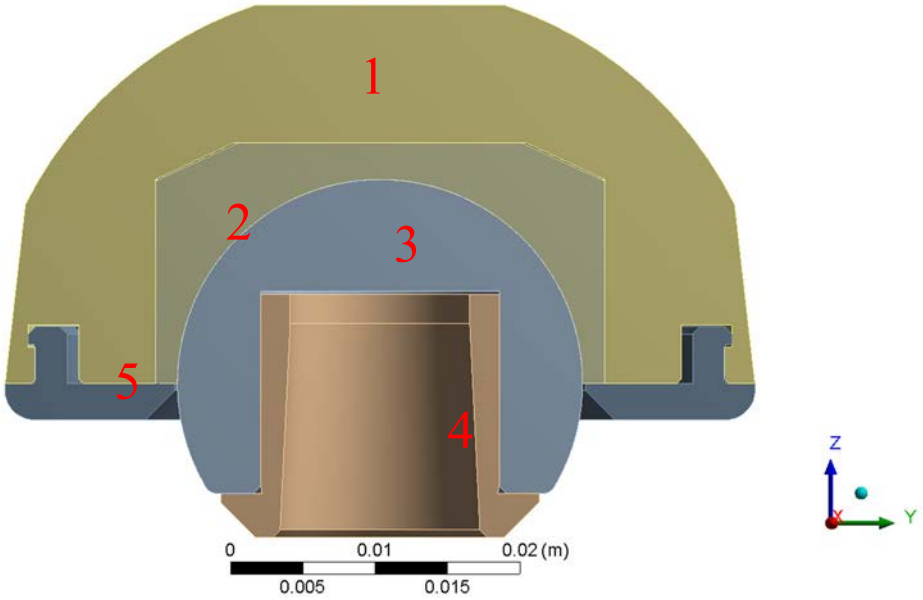


Рис. 1. Первая конструкция узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава из пиролитического углерода (диаметр 28 мм): *1* – металлический вкладыш; *2* – вставка из монолитного пироуглерода; *3* – монолитная головка из пироуглерода; *4* – втулка из сплава титановая; *5* – полиэтиленовый буртик

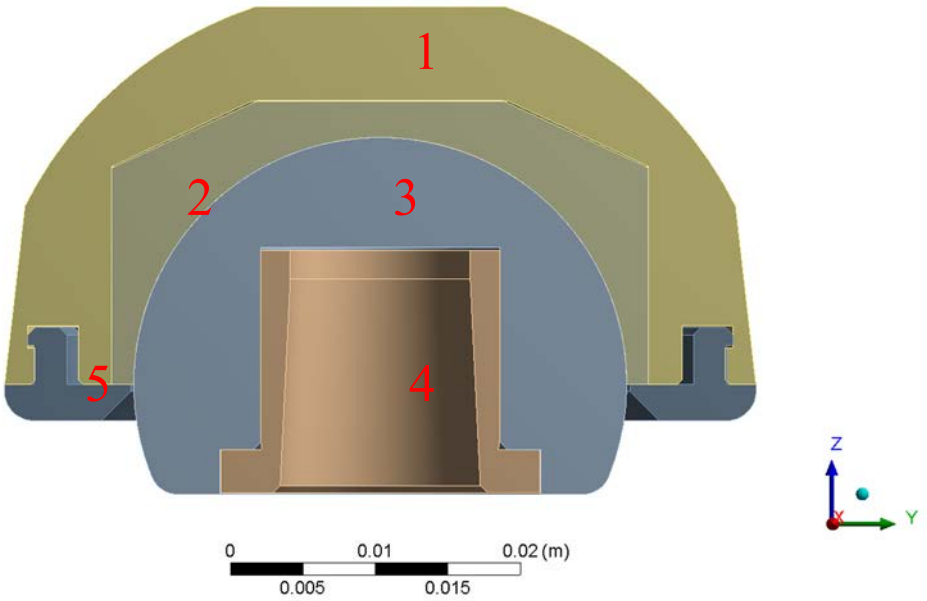


Рис. 2. Вторая конструкция узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава из пиролитического углерода (диаметр 38 мм): *1* – металлический вкладыш; *2* – вставка из монолитного пироуглерода; *3* – монолитная головка из пироуглерода; *4* – втулка из сплава титановая; *5* – полиэтиленовый буртик

Варьируемыми параметрами являлись:

– величина зазора между сопрягаемыми частями головки и вкладыша – уровни варьирования: 0,15; 0,25 и 0,35 мм.

– угол приложения нагрузки к вкладышу узла подвижности – уровни варьирования: 0° (вертикальное приложение нагрузки), 22,5° и 45°.

План вычислительного эксперимента представлен в табл. 1.

Таблица 1

Номера и параметры вычислительных экспериментов

Зазор между головкой и вкладышем, мм	Угол приложения нагрузки		
	0°	22,5°	45°
Первая конструкция			
0,15	1	2	3
0,25	4	5	6
0,35	7	8	9
Вторая конструкция			
0,15	10	11	12
0,25	13	14	15
0,35	16	17	18

Таким образом, план вычислительного эксперимента предполагает выполнение 18 расчетов напряженно-деформированного состояния узла подвижности и оценку прочности 18 конструкций. Углы приложения нагрузки были выбраны с целью определения наличия зависимости возникающих напряжений в конструкции от направления приложения нагрузки. Величина зазора варьировала в пределах технологического допуска изделия.

Головка узла подвижности имеет сферическую наружную поверхность диаметром 28 мм (у второй базовой конструкции диаметр равен 36 мм) с верхним и нижним отклонениями поля допуска, равными минус 0,1 и минус 0,15 мм соответственно. Головка узла подвижности изготовлена из монолитного пиролитического углерода с вмонтированной титановой втулкой.

Вкладыш узла подвижности имеет сферическую внутреннюю поверхность диаметром 28 мм (у второй базовой конструкции диаметр равен 36 мм) с верхним и нижним отклонениями поля допусками, равными минус 0,1 и минус 0,15 мм соответственно с допусками 0,1 и 0,2 мм. Вкладыш узла изготовлен из пиролитического углерода и запрессован в титановую обойму. Таким образом, минимальный зазор между головкой блока и вкладышем равен 0,15 мм, а максимальный зазор равен 0,35 мм.

Характеристики физико-механических свойств пироуглерода свидетельствуют о существенном различии в его сопротивлении разрушению при растяжении и сжатии. Различие в сопротивлении пироуглерода разрушению при растяжении и сжатии требует учета при оценке прочности деталей, которые изготовлены из этого материала. Для оценки прочности деталей узла подвижности эндопротеза тазобедренного сустава был выбран критерий прочности Баландина.

Относительные напряжения по Баландину могут быть определены по следующей зависимости:

$$\bar{\sigma} = \frac{\sigma_i}{\sigma_b(\sigma_0)},$$

где $\sigma_i = \frac{1}{\sqrt{2}}\sqrt{(\sigma_1-\sigma_2)^2+(\sigma_2-\sigma_3)^2+(\sigma_3-\sigma_1)^2}$ – приведенное по Мизесу напряжение; $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$ – главные напряжения; $\sigma_b = \sqrt{\sigma_p\sigma_c - (\sigma_c - \sigma_p)\sigma_0}$ – зависящий от среднего напряжения предел прочности; $\sigma_0 = \frac{1}{3}(\sigma_1+\sigma_2+\sigma_3)$ – среднее напряжение.

Результаты и обсуждение

Таким образом, во всех вариантах конструкции и при всех рассматриваемых условиях нагрузки максимальные значения относительных напряжений возникают в местах концентрации напряжений, которыми являются кромки или скругления на внутренней поверхности головки узла подвижности.

Уровень относительных напряжений в местах кромок или скруглений на внутренней поверхности головки узла подвижности зависит от радиуса скругления и величины нагрузки на узел подвижности.

Вторым по значимости местом концентрации напряжений является пятно контакта между сферическими поверхностями головки и вкладыша узла подвижности. Максимальное значение приведенных напряжений в зоне контакта зависит от величины зазора между сферическими поверхностями головки и вкладыша узла подвижности и величины нагрузки на узел подвижности.

Высокий уровень относительных напряжений возникает при контакте торцевой поверхности титановой втулки с внутренней поверхностью головки. Контакт возникает при осевом приложении нагрузки (вычислительные эксперименты 1, 4, 7, 10, 13 и 16) и сопровождается возникновением высоких напряжений, имеющих локальный характер.

Критерием оценки прочности деталей узлов подвижности эндопротеза из пиролитического углерода являлось относительное напряжение по Баландину. Максимальные значения относительных напряжений по Баландину в головке и вкладыше эндопротеза тазобедренного сустава первой базовой конструкции при различных углах приложения нагрузки и различных величинах зазора между головкой и вкладышем, полученные путем компьютерного моделирования, приведены в табл. 2, для второй базовой конструкции – в табл. 3. Соответствующие графики показаны на рис. 3, 4.

Таблица 2

Максимальные значения относительных напряжений по Баландину в головке и вкладыше эндопротеза тазобедренного сустава первой конструкции (28 мм)

Зазор между головкой и вкладышем, мм	Угол приложения нагрузки		
	0°	22,5°	45°
0,15	0,129	0,155	0,175
0,25	0,149	0,222	0,202
0,35	0,150	0,196	0,220

Условие, при котором наступает повреждение конструкции, это достижение показателя относительного напряжения по Баландину единицы. Полученные показатели относительных напряжений в деталях узлов подвижности

диаметром 28 и 32 мм не превысили значение, при котором наступает повреждение конструкции. Угол зазора между головкой и вкладышем варьировал в пределах технологических допусков.

Таблица 3

Максимальные значения относительных напряжений по Баландину в головке и вкладыше эндопротеза тазобедренного сустава второй конструкции (38 мм)

Зазор между головкой и вкладышем, мм	Угол приложения нагрузки		
	0°	22,5°	45°
0,15	0,176	0,138	0,151
0,25	0,131	0,162	0,175
0,35	0,140	0,179	0,192

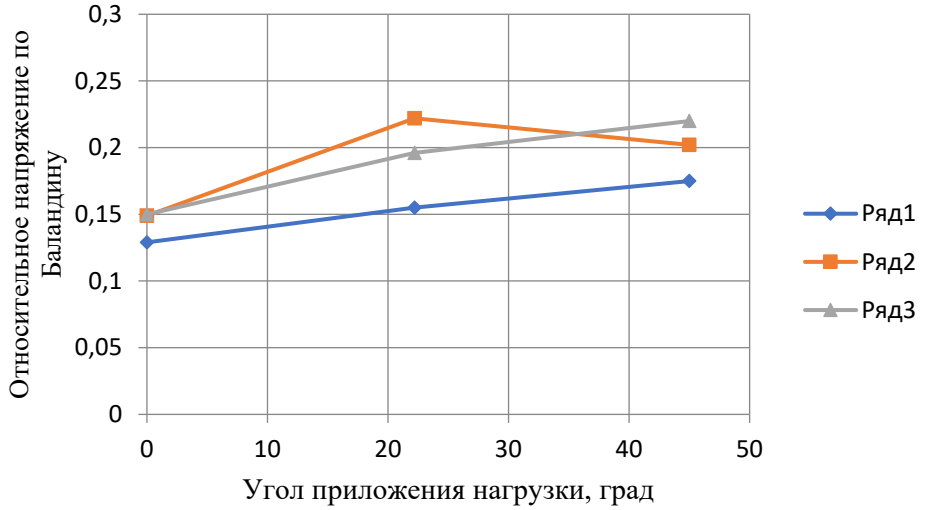


Рис. 3. Зависимости относительных напряжений по Баландину в деталях узла подвижности из эндопротеза первой базовой конструкции от угла приложения нагрузки: Ряд 1 – зазор между головкой и вкладышем 0,15 мм; Ряд 2 – 0,25 мм; Ряд 3 – 0,35 мм

При анализе полученных данных были выявлены следующие особенности. В рассматриваемых вариантах конструкций увеличение угла приложения нагрузки приводит к увеличению уровня относительных напряжений по Баландину в головке и вкладыше эндопротеза. Исключение составили вычислительный эксперимент № 5 первой конструкции, в котором увеличение угла приложения нагрузки привело к непропорциональному увеличению относительного напряжения, и вычислительный эксперимент № 10 второй конструкции, в котором, несмотря на то, что угол приложения нагрузки был равен 0°, величина относительного напряжения была непропорционально высока.

В рассматриваемых вариантах конструкции увеличение зазора между головкой и вкладышем эндопротеза приводит к увеличению относительных напряжений по Баландину. Исключение составляет вычислительный эксперимент № 10, в котором увеличение зазора привело к уменьшению относительного напряжения.

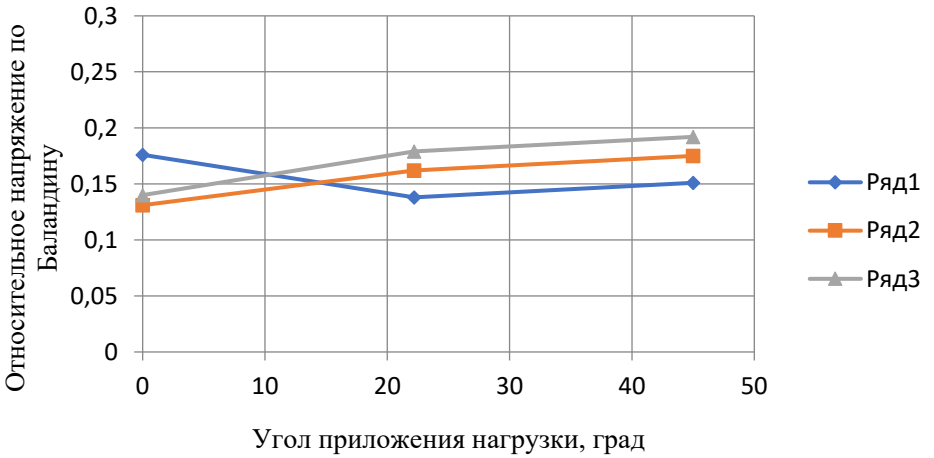


Рис. 4. Зависимости относительных напряжений по Баландину в деталях узла подвижности из эндопротеза второй базовой конструкции от угла приложения нагрузки: Ряд 1 – зазор между головкой и вкладышем 0,15 мм; Ряд 2 – 0,25 мм; Ряд 3 – 0,35 мм

Заключение

Максимальные значения относительных напряжений по Баландину в головке и вкладыше эндопротеза тазобедренного сустава при всех рассматриваемых углах приложения нагрузки и величинах зазора между головкой и вкладышем не превышают единицы, следовательно прочность деталей узлов подвижности эндопротеза из пиролитического углерода при всех значениях угла приложения нагрузок и величинах зазора между головкой и вкладышем обеспечивается. Минимальный запас прочности составил 4,5 в конструкции 28 мм и 5,2 в конструкции 38 мм, что позволяет говорить о высокой надежности обеих конструкций.

Список литературы

1. Шеститко Е. Ю., Шувалов С. А., Федорина Т. А., Шувалова Т. В. Эффективность эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием кремнийсодержащих компонентов. Клинико-морфологические аспекты // European Journal of Natural History. 2023. № 1. С. 64–67.
2. Белокрылов Н. М., Скрябин В. Л., Сотин А. В. [и др.]. Исследование индивидуального эксплуатационного ресурса эндопротеза тазобедренного сустава // Российский журнал биомеханики. 2022. Т. 26, № 4. С. 97–103.
3. Некишева А. А., Абдулазизов Б. Д., Пешеходько Д. И. Обзор материалов для изготовления эндопротезов тазобедренного сустава // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2020. № 6. С. 48–54.

References

1. Shestitko E.Yu., Shuvalov S.A., Fedorina T.A., Shuvalova T.V. The effectiveness of hip replacement using silicon-containing components. Clinical and morphological aspects. *European Journal of Natural History*. 2023;1:64–67. (In Russ.)
2. Belokrylov N.M., Skryabin V.L., Sotin A.V. et al. Study of the individual operational life of a hip joint endoprosthesis. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics*. 2022;26(4):97–103. (In Russ.)

3. Nekisheva A.A., Abdulazizov B.D., Peshekhod'ko D.I. The review of materials for the manufacture of hip endoprostheses. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya = Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research*. 2020;(6):48–54. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Александр Николаевич Митрошин
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, директор Медицинского института, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: an-mitroshin@mail.ru

Aleksandr N. Mitroshin
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of surgery, director of the Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Юрьевич Муйземнек
доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой теоретической и прикладной механики и графики, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: muyzemnek@yandex.ru

Aleksandr Yu. Muyzemnek
Doctor of engineering sciences, professor, head of the sub-department of theoretical and applied mechanics and graphics, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Михаил Анатольевич Ксенофонтов
старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-экстремальной медицины, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: maksenofontov@mail.ru

Mikhail A. Ksenofontov
Senior lecturer of the sub-department of traumatology, orthopedics and military extreme medicine, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дмитрий Алексеевич Космынин
старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-экстремальной медицины, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kosmynin86@mail.ru

Dmitriy A. Kosmynin
Senior lecturer of the sub-department of traumatology, orthopedics and military extreme medicine, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 11.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 23.06.2023

Принята к публикации / Accepted 11.07.2023

ХИРУРГИЯ

SURGERY

УДК 616.37-002:616-036.21
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-4

Особенности нарушений гомеостаза при остром панкреатите на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19)

А. П. Власов[1], Ш. С. Аль-Кубайси[2], К. И. Лёвкин[3], Н. А. Мышкина[4], М. Ю. Хачатуров[5]

[1,2,4,5]Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия
[3]Республиканская клиническая больница имени С. В. Каткова, Саранск, Россия

[1]vap.61@yandex.ru, [2]shekhahmed88@yandex.ru, [3]shamotra13@mail.ru, [4]304ab@mail.ru, [5]mak1233@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* До сих пор частота общей летальности в России при остром панкреатите (ОП) остается высокой, составляя 2–5 % при легких формах и 12–75 % – при деструктивных. Одной из причин этого являются недостаточные знания патогенетических механизмов ОП, в том числе при содружественных заболеваниях. Цель исследования: определить особенности нарушений гомеостаза у пациентов острым панкреатитом с коронавирусной инфекцией. *Материал и методы.* В основу работы положены результаты исследования 50 пациентов с ОП: в первой группе (n = 35) – без COVID-19; во второй группе (n = 25) – с COVID-19. Оценивались эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, фосфолипазная активность, микроциркуляция и система гемостаза. *Результаты.* В ранней фазе у пациентов с ОП регистрируются существенные нарушения микроциркуляции и гомеостатические изменения: эндогенная интоксикация, оксидативный стресс, активизация фосфолипазных систем, гемостатические нарушения в виде гиперкоагулемии. Наличие коронавирусной инфекции при ОП является существенным фактором модификации указанных изменений. Зарегистрированы увеличение эндотоксемии, интенсификация перекисного окисления липидов и фосфолипаз, гипокоагулемия, гипофибринолиз. У пациентов первой группы количество оценочных баллов тяжести по шкале APACHE II в динамике снижалось и к 7-м сут составило 4,6 ± 0,3, тогда как во второй группе оно сохранялось высоким и составило 7,8 ± 0,4 балла (p < 0,05). Присутствие коронавирусной инфекции является и причиной развития осложнений (выше на 28,5 %). *Выводы.* У больных ОП с коронавирусной инфекцией явления эндотоксемии, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, микроциркуляторные нарушения, изменения системы гомеостаза более выражены. Несомненно, это является важнейшим фактором сохранения тяжести болезни и развития осложнений.

Ключевые слова: панкреатит, COVID, эндотоксикоз, липопереокисление, микроциркуляция, гемостаз

Для цитирования: Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. С., Лёвкин К. И., Мышкина Н. А., Хачатуров М. Ю. Особенности нарушений гомеостаза при остром панкреатите на

© Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. С., Лёвкин К. И., Мышкина Н. А., Хачатуров М. Ю., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

фоне коронавирусной инфекции (COVID-19) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 29–38. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-4

The features of hemostasis disorders in acute pancreatitis in patients with coronavirus infection (COVID-19)

A.P. Vlasov[1], Sh.S. Al-Kubaysi[2], K.I. Levkin[3], N.A. Myshkina[4], M.Yu. Khachaturov[5]

[1,2,4,5]Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia
[3] Republican Clinical Hospital named after S.V. Katkov, Saransk, Russia

[1]vap.61@yandex.ru, [2]shekhahmed88@yandex.ru,
[3]shamotra13@mail.ru, [4]304ab@mail.ru, [5]mak1233@yandex.ru

Abstract. *Background.* Until now, the frequency of total mortality in Russia in acute pancreatitis (AP) remains high, amounting to 2-5 % in mild forms, and 12-75% in destructive forms. One of the reasons for this is insufficient knowledge of the pathogenetic mechanisms of OP, including in friendly diseases. The purpose of the study is to determine the features of homeostasis disorders in patients with acute pancreatitis with coronavirus infection. *Material and methods*. The work is based on studies of 50 patients with AP: in the first group (n = 25) – without COVID-19; the second (n = 25) – with COVID-19. Endogenous intoxication, lipid peroxidation, phospholipase activity, microcirculation and hemostasis system were evaluated. *Results.* In the early phase, patients with AP have significant microcirculation disorders and homeostatic changes: endogenous intoxication, oxidative stress, activation of phospholipase systems, hemostatic disorders in the form of hypercoagulemia. The presence of coronavirus infection in AP is a significant factor in the modification of these changes. An increase in endotoxemia, intensification of lipid peroxidation and phospholipase, hypocoagulemia, hypofibrinolysis have been recorded. In patients of the first group, the number of estimated severity scores on the ARASNE II scale decreased in dynamics and by the 7th day was 4.6 ± 0.3, while in the second group it remained high was 7.8 ± 0.4 points (p < 0.05). The presence of coronavirus infection is also the cause of complications (higher by 28.5 %). *Conclusion.* In patients with AP and coronavirus infection, the phenomena of endotoxemia, oxidative stress, phospholipase activity, microcirculatory disorders, changes in the homeostasis system are more pronounced. Undoubtedly, this is the most important factor in maintaining the severity of the disease and the development of complications.

Keywords: pancreatitis, COVID, endotoxicosis, lipoperoxidation, microcirculation, hemostasis

For citation: Vlasov A.P., Al-Kubaysi Sh.S., Levkin K.I., Myshkina N.A., Khachaturov M.Yu. The features of hemostasis disorders in acute pancreatitis in patients with coronavirus infection (COVID-19). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):29–38. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-4

Введение

На данный момент изучение патогенеза острого панкреатита (ОП), в том числе его прогрессирования и развития серьезных последствий, остается одним из основных вопросов абдоминальной хирургии [1, 2].

Особую актуальность проблеме придает ряд аспектов: высокий рост заболеваемости (4,9–73,4 случая на 100 тыс. населения), полиэтиологичность, сложность патогенеза, высокий риск прогрессирования, длительный срок

госпитализации, малая эффективность применяемых схем терапии и высокая летальность (2–8 % при легких формах, 15–85 % – при деструктивных) [3].

Объектом многих исследований до сих пор является изучение компонентов патогенеза острого панкреатита, что позволит определить наиболее оптимальные схемы лечения [4]. Известно, что при ОП происходит активация ферментов поджелудочной железы, освобождение воспалительных медиаторов, развитие оксидативного стресса, липидного дистресс-синдрома, микроциркуляторных расстройств (повышение проницаемости капилляров, микротромбозов), тканевая гипоксия, формирование системного воспаления и стресс-реакции важных органов организма. В свою очередь данные нарушения ведут к прогрессированию патологии и, как следствие, развитию тяжелых последствий, в том числе угрожающих жизни пациентов [5, 6].

В настоящее время в медицине особое внимание уделяется коронавирусной инфекции, которая в основном поражает дыхательную систему [7]. Установлено ее влияние на различные компоненты гомеостаза [8]. Патологический процесс приобретает системный каскадный характер и становится причиной формирования и других органных дисфункций [9].

Отметим, что патогенетическая роль коронавирусной инфекции при остром панкреатите и его прогрессировании пока не изучена. Считаем, что данное исследование является первым в своем содержании в изучении патогенетического влияния коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита.

Цель исследования: определить особенности нарушений гомеостаза у больных острым панкреатитом с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

В основу научной работы положены результаты клинических исследований 75 пациентов с острым панкреатитом.

В зависимости от наличия коронавирусной инфекции выделены две группы: первая (сравнения, $n = 35$) – пациенты без COVID-19; вторая (основная, $n = 25$) – с COVID-19.

При определении степени тяжести заболевания по оценочной шкале APACHE-II установлено, что при поступлении у пациентов имелась среднетяжелая форма [10]: в первой группе количество баллов было $7{,}2 \pm 0{,}8$, во второй – $8{,}0 \pm 0{,}7$.

Критерии включения в исследование: персональное согласие на участие; среднетяжелая форма; возраст 26–70 лет; длительность болезни меньше 3 сут; наличие сопутствующей коронавирусной инфекции (во второй группе) и легких соматических патологий.

Критерии исключения: отказ от исследования; продолжительность болезни более 3 сут; возраст моложе 26 лет и старше 70 лет; тяжелые сопутствующие заболевания (психические, онкологические, соматические и др.); беременность.

Референсные значения исследованных показателей определены у относительно здоровых лиц ($n = 14$) обоего пола в возрасте 26–59 лет.

Методы исследования:

– оценка эндогенной интоксикации по значению эффективной (ЭКА), общей (ОКА) концентрации альбумина, индекса токсичности (ИТ), молекул средней массы (МСМ) ($\lambda = 280$ нм);

– определение активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА, ТБК-активные продукты), по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ);

– определение активности фосфолипазы A_2;

– оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК-02 (Россия) по величине коэффициента вариации (Kv), параметра микроциркуляции (ПМ), индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ);

– оценка функционального состояния коагуляционно-литической системы крови по тромбоэластографии на аппарате TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA) по следующим показателям: R – время коагуляционной реакции (реактивное время), ПЛС – процесс лизиса сгустка.

Срок исследования – 1, 3 и 7-е сут.

Пациентам во время наблюдения назначена стандартная медикаментозная терапия, включающая инфузионный, обезболивающий, детоксикационный, десенсибилизирующий, спазмолитический, антибактериальный и другие компоненты.

Пациенты предоставили письменное согласие на участие при поступлении в клинику соответственно международным этическим требованиям Всемирной организации здравоохранения (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека.

Для проведения статистической обработки полученных результатов принята программа Statistica 7,0. Использовались следующие критерии: хи-квадрата, средняя ошибка и критерий Фишера (*t*).

Результаты

Нами подтверждено, что при остром панкреатите возникает выраженный эндотоксикоз. Его выраженность была взаимосвязана с наличием коронавирусной инфекции (табл. 1).

Анализ гидрофильного компонента эндогенной интоксикации показал, что в первой группе пациентов с острым панкреатитом содержание молекул средней массы в плазме крови превышало референсный уровень на 27,2 % ($p < 0,05$), на 3-е сут – на 32,5 % ($p < 0,05$). Только на 7-е сут на фоне проводимой терапии намечалась тенденция к уменьшению значения этого показателя (табл. 1).

У пациентов первой группы зарегистрировано накопление в сыворотке крови токсических метаболитов гидрофобной природы. Общая и эффективная концентрация альбумина в плазме крови была ниже референсного значения в первые два этапа периода наблюдения на 39,1 и 45,7, 22,5 и 25,8 % ($p < 0,05$) соответственно. В эти этапы выявлено существенное увеличение индекса токсичности плазмы по альбумину на 61,5 и 92,3 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

У больных острым панкреатитом на фоне коронавирусной инфекции регистрирована более выраженная степень эндогенной интоксикации. При динамичном изучении гидрофильных метаболитов оказалось, что уровень молекул средней массы был значительно выше нормы на всех этапах исследования на 45,7–58,1 % ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей системы гомеостаза

Показатель	Норма	Группа исследования	Период наблюдения		
			1-е сут	3-и сут	7-е сут
ОКА	51,2 ± 2,56	I	**40,2 ± 2,56**	**38,5 ± 1,89**	47,8 ± 3,15
		II	**34,1 ± 1,52[1]**	**31,2 ± 1,32[1]**	**40,1 ± 4,21[1]**
ЭКА	46,3 ± 2,01	I	**28,2 ± 1,22**	**25,3 ± 1,19**	39,2 ± 2,06
		II	**24,5 ± 1,13[1]**	**21,7 ± 1,06[1]**	**34,6 ± 1,93[1]**
МСМ 280 нм	311,2 ± 10,6	I	**398,5 ± 10,6**	**415,8 ± 12,7**	358,9 ± 10,8
		II	**457,2 ± 12,4[1]**	**496,2 ± 14,1[1]**	**422,8 ± 13,4[1]**
ИТ	0,12 ± 0,01	I	**0,213 ± 0,01**	**0,251 ± 0,01**	0,152 ± 0,01
		II	**0,241 ± 0,01[1]**	**0,292 ± 0,01[1]**	**0,198 ± 0,01[1]**
ДК	245,3 ± 9,5	I	**315,8 ± 9,6**	**332,8 ± 11,6**	281,1 ± 10,1
		II	**347,8 ± 10,2[1]**	**378,4 ± 12,4[1]**	**328,5 ± 11,5[1]**
ТБК	2,36 ± 0,14	I	**3,78 ± 0,16**	**4,12 ± 0,17**	2,63 ± 0,14
		II	**4,31 ± 0,24[1]**	**4,89 ± 0,29[1]**	**4,42 ± 0,19[1]**
ФЛ A_2	0,091 ± 0,007	I	**0,181 ± 0,012**	**0,196 ± 0,015**	**0,137 ± 0,011**
		II	**0,223 ± 0,014[1]**	**0,258 ± 0,021[1]**	**0,192 ± 0,017[1]**
СОД	18,3 ± 0,52	I	**14,3 ± 0,45**	**13,5 ± 0,34**	20,1 ± 0,26
		II	**12,7 ± 0,37[1]**	**11,6 ± 0,27[1]**	**14,5 ± 0,25[1]**
КАТ	2,34 ± 0,15	I	**0,044 ± 0,01**	**0,041 ± 0,01**	0,049 ± 0,01
		II	**0,039 ± 0,01[1]**	**0,0341 ± 0,01[1]**	**0,0401 ± 0,01[1]**
ПМ	6,05 ± 0,11	I	**4,41 ± 0,13**	**4,87 ± 0,16**	5,78 ± 0,24
		II	**3,78 ± 0,10[1]**	**3,89 ± 0,12[1]**	**4,26 ± 0,17[1]**
ИЭМ	1,35 ± 0,08	I	**0,84 ± 0,01**	**0,96 ± 0,01**	1,17 ± 0,01
		II	**0,732 ± 0,01[1]**	**0,811 ± 0,01[1]**	**0,965 ± 0,01[1]**
Kv	15,1 ± 0,14	I	**12,1 ± 0,89**	**10,5 ± 0,76**	13,4 ± 0,53
		II	**10,3 ± 0,57[1]**	**8,59 ± 0,62[1]**	**11,9 ± 0,87[1]**
R	5,57 ± 0,41	I	**3,94 ± 0,16**	**4,75 ± 0,24**	5,32 ± 0,46
		II	**6,79 ± 0,24[1]**	**7,59 ± 0,39[1]**	**6,51 ± 0,27[1]**
ПЛС	1,43 ± 0,25	I	**1,79 ± 0,11**	**1,92 ± 0,15**	1,58 ± 0,13
		II	**2,03 ± 0,13[1]**	**2,23 ± 0,17[1]**	**1,89 ± 0,14[1]**

Примечание. Жирный шрифт – достоверное отличие относительно референсного параметра при $p < 0,05$; [1] – достоверное отличие относительно первой группы при $p < 0,05$.

Признаки насыщения организма токсинами гидрофобной природы больных основной группы были отмечены на протяжении периода наблюдения. Так, концентрация ОКА и ЭКА была уменьшена относительно нормы на 1-е сут – на 34,2 и 47,3 % ($p < 0,05$); на 3-и сут – на 39,8 и 53,9 % ($p < 0,05$); на 7-е сут на 22,7 и 25,8 % ($p < 0,05$) соответственно. В эти сроки индекс токсичности возрастал на 85,3–123,8 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что у пациентов с острым панкреатитом отмечена повышенная активация перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы и ингибирование антиоксидантной защиты (табл. 1).

Установлено, что у пациентов группы сравнения на первых двух этапах наблюдения отмечено увеличение в плазме крови содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на 26,8 и 101,1 % ($p < 0,05$. Через 7 сут уровень этих продуктов снижался (см. табл. 1).

На фоне коронавирусной инфекции у пациентов с острым панкреатитом активация процессов липопереокисления липидов была существенно выше на всех этапах периода наблюдения. Значение диеновых конъюгатов и малонового диальдегида было выше нормы на первом этапе наблюдения на 39,7 и 80,2 % ($p < 0,05$), на втором этапе – на 52,0 и 104,1 % ($p < 0,05$), на третьем этапе – на 31,8 и 86,1 % ($p < 0,05$) соответственно (см. табл. 1).

Спустя сутки после госпитализации пациентов первой группы наблюдалось снижение ферментативной активности каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с нормой на 18,5 и 21,3 % ($p < 0,05$) соответственно. В дальнейшем регистрировалось большее уменьшение активности данных энзимов – на 25,4 и 24,3 % ($p < 0,05$). К конечному этапу наблюдения цифровые значения изучаемых параметров были сопоставимы с уровнем нормы (см. табл. 1).

Активность антиоксидантной системы при остром панкреатите на фоне коронавирусной инфекции была снижена в большей степени. При сравнении с референсным показателем на первом этапе наблюдения активность исследованных энзимов снижалась на 30,9 и 27,7 %; на втором – на 38,6 и 34,2 % ($p < 0,05$); на третьем – на 19,1 и 25,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Проведенные исследования выявили возрастание фосфолипазной активности в плазме крови пациентов с острым панкреатитом. При этом значительное увеличение наблюдалось во второй группе.

В группе сравнения ее активность превышала референсный уровень на первом этапе на 101,1 % ($p < 0,05$), на втором – на 117,2 % ($p < 0,05$), на третьем – на 50,5 % ($p < 0,05$). В основной группе активность указанного фермента превышала норму на 147,8–186,3 % ($p < 0,05$).

Установлено, что во второй группе пациентов изменения микроциркуляции более выраженные. Так, у больных группы сравнения показатель микроциркуляции, индекс ее эффективности и коэффициент вариации были понижены по сравнению с нормой в 1-е сут на 27,9; 36,1 и 20,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Существенные нарушения (на 20,4; 27,1 и 30,7 %) сохранялись и через 3 сут. При дальнейшей регистрации установлена тенденция к восстановлению указанных показателей.

У пациентов основной группы дисмикроциркуляторные явления были выражены в большей степени. Значения показателей микроциркуляции, индекса ее эффективности и коэффициента вариации были существенно снижены относительно референсных значений на всех этапах периода наблюдения на 36,4–30,2; 44,5–38,5, и 32,4–21,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Результаты исследования показали, что состояние свертывающей системы крови менялось в зависимости от наличия коронавирусной инфекции.

У больных группы сравнения реактивное время на первом этапе было укороченным по сравнению с референсным значением на 29,5 % ($p < 0,05$). Через 3 сут также имелось сокращение времени на 15,0 % ($p < 0,05$). В эти сроки имелись признаки активизации фибринолиза (на 26,0 и 36,4 % ($p < 0,05$)). К 7-м сут отмечено восстановление исследованных показателей гемостаза.

В основной группе выявлены следующие модуляции системы гемостаза. Значение реактивного времени превышало норму на всех этапах исследования на 21,4– 35,3 % ($p < 0,05$). При этом в исследованные сроки фибринолитическая активность была значительно пониженной – на 42,8–33,0 % ($p < 0,05$).

Итак, нами установлено, что изменения исследованных компонентов гомеостаза были более выражены у пациентов с острым панкреатитом, имеющих COVID-19. Так, значения МСМ и ИТ во второй группе были выше, чем в первой, на 14,2–17,3 и 14,3–32,1 % ($p < 0,05$), концентрация ОКА и ЭКА была ниже на 15,1–16,4 и 13,3–14,6 % ($p < 0,05$), содержание ДК и МДА – больше на 13,7–16,8 и 14,2–18,9 % ($p < 0,05$), активность ФЛ A_2 – выше на 23,4–31,5 % ($p < 0,05$), активность СОД и КАТ – ниже на 17,8–27,3 и 16,3–18,2 % ($p < 0,05$), величина ПМ и ИЭМ – меньше на 20,1–26,3 и 15,5–17,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Значительные расстройства гомеостаза у пациентов с острым панкреатитом на фоне COVID-19 согласно результатам исследования сопровождались более значимыми модификациями в системе гемостаза. Коагуляционная активность крови в основной группе снижалась: реактивное время было продолжительнее на всех этапах наблюдения на 72,3–59,7 % ($p < 0,05$). В то же время фибринолитическая активность была меньше, чем в первой группе на 16,6–19,6 % ($p < 0,05$).

При определении степени тяжести острого панкреатита в динамике по шкале APACHE II отмечено, что у пациентов первой группы количество оценочных баллов снижалось и к 7-м сут составило 4,6 ± 0,3, тогда как во второй группе оно сохранялось высоким, составляя 7,8 ± 0,4 баллов ($p < 0,05$). Отметим, что количество разного рода осложнений у пациентов с острым панкреатитом, обусловленных самой патологией, было выше при наличии коронавирусной инфекции на 28,5 % ($\chi^2 = 5,032$, $p = 0,043$).

Следовательно, присутствие коронавирусной инфекции является фактором сохранения тяжести острого панкреатита и причиной развития осложнений в последующем [11–16].

Заключение

У пациентов с острым панкреатитом и коронавирусной инфекцией в ранние сроки (первая фаза) явления эндотоксемии, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, микроциркуляторные нарушения, изменения в системе гемостаза более выражены, чем в группе больных только острым панкреатитом такой же степени тяжести. Несомненно, это является важнейшим фактором сохранения тяжести болезни и развития осложнений.

Список литературы

1. James T. W., Crockett S. D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours // Current Opinion in Gastroenterology. 2018. Vol. 34, № 5. P. 330–335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456
2. Mederos M. A., Reber H. A., Girgis M. D. Acute Pancreatitis: A Review // Journal of the American Medical Association. 2021. Vol. 325. № 4. P. 382–390. doi: 10.1001/jama.2020.20317
3. Власов А. П., Трофимов В. А., Аль-Кубайси Ш. С., Анаскин С. Г., Малахова О. С., Морозова М. М., Муратова Т. А., Васильев В. В., Власова Т. И., Кузьмин А. Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045 (дата обращения: 27.09.2022).
4. Попов А. А. Современная диагностика и хирургическое лечение псевдокист поджелудочной железы (обзор литературы) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1-1. С. 125–128.

5. Ismail O. Z., Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? // Clinical Biochemistry. 2017. Vol. 50, № 18. P. 1275–1280. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003
6. Garg P. K., Singh V. P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis // Gastroenterology. 2019. Vol. 156, № 7. P. 2008–2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
7. Борисова А. А., Попова Н. Д., Кычкина А. И., Рожина А. А., Федулова А. Г. Эпидемиологические особенности динамики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в республике Саха (Якутия) // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 1-2 (115). С. 84–87.
8. van Dijk S. M., Hallensleben N. D. L., van Santvoort H. C., Fockens P., van Goor H., Bruno M. J., Besselink M. G. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trial // Gut. 2017. Vol. 66 (11). P. 2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
9. Rothan H. A., Byrareddy S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // Journal of Autoimmunity. 2020. Vol. 109. P. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
10. Литвин А. А., Филатов А. А., Сычев С. И., Прокопцов А. С. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 3. С. 25–30.
11. Lee P. J., Papachristou G. I. New insights into acute pancreatitis // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2019. Vol. 16 (8). P. 479–496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2
12. Trikudanathan G., Wolbrink D. R. J., van Santvoort H. C., Mallery S., Freeman M., Besselink M. G. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach // Gastroenterology. 2019. Vol. 156, № 7. P. 1994–2007. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.269
13. Сыщиков Д. С. Ранняя диагностика инфекционных осложнений острого панкреатита (клиническое наблюдение) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1-3. С. 317–321.
14. Власов А. П., Аль-Кубайси Ш.-А. С., Власова Т. И., Муратова Т. А., Морозова М. М., Романов А. С., Чегин С. В. Тромбоэластография в оценке гемостазкорригирующих эффектов ремаксола при остром тяжелом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 1 (149). С. 74–79.
15. Hegyi P., Szakács Z., Sahin-Tóth M. Lipotoxicity and Cytokine Storm in Severe Acute Pancreatitis and COVID-19 // Gastroenterology. 2020. Vol. 159 (3). P. 824–827. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.014
16. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia // Gastroenterology. 2020. Vol. 159 (1). P. 367–370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055

References

1. James T.W., Crockett S.D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(5):330–335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456
2. Mederos M.A., Reber H.A., Girgis M.D. Acute Pancreatitis: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2021;325(4):382–390. doi: 10.1001/jama.2020.20317
3. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al'-Kubaysi Sh.S., Anaskin S.G., Malakhova O.S., Morozova M.M., Muratova T.A., Vasil'ev V.V., Vlasova T.I., Kuz'min A.N. Factors for the progression of acute pancreatitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;(5). (In Russ.). Available at: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045 (accessed 27.09.2022).
4. Popov A.A. Modern diagnosis and surgical treatment of subgastric pseudocysts (literature review). *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2021; 40(S1-1):125–128. (In Russ.)

5. Ismail O.Z., Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clinical Biochemistry*. 2017;50(18):1275–1280. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003
6. Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008–2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
7. Borisova A.A., Popova N.D., Kychkina A.I., Rozhina A.A., Fedulova A.G. Epidemiological features of the dynamics of the new coronavirus infection (COVID-19) in the Republic of Sakha (Yakutia). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International scientific and research journal*. 2022;(1-2):84–87. (In Russ.)
8. van Dijk S.M., Hallensleben N.D.L., van Santvoort H.C., Fockens P., van Goor H., Bruno M.J., Besselink M.G. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trial. *Gut*. 2017;66(11):2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
9. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
10. Litvin A.A., Filatov A.A., Sychev S.I., Prokoptsov A.S. New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis (literature review). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg*. 2018;(3):25–30. (In Russ.)
11. Lee P.J., Papachristou G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(8):479–496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2
12. Trikudanathan G., Wolbrink D.R.J., van Santvoort H.C., Mallery S., Freeman M., Besselink M.G. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1994–2007. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.269
13. Syshchikov D.S. Early diagnosis of infectious complications of acute pancreatitis (clinical observation). *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Proceedings of the Russian Military Medical Academ*. 2021;40(S1-3):317–321. (In Russ.)
14. Vlasov A.P., Al'-Kubaysi Sh.-A.S., Vlasova T.I., Muratova T.A., Morozova M.M., Romanov A.S., Chegin S.V. Thromboelastography in assessing the hemostasis-correcting effects of remaxol in acute severe pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;(1):74–79. (In Russ.)
15. Hegyi P., Szakács Z., Sahin-Tóth M. Lipotoxicity and Cytokine Storm in Severe Acute Pancreatitis and COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(3):824–827. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.014
16. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367–370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055

Информация об авторах / Information about the authors

Алексей Петрович Власов
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Aleksey P. Vlasov
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Шейх-Ахмед Саад Аль-Кубайси
кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Sheykh-Akhmed S. Al-Kubaysi
Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia

Кирилл Иванович Лёвкин
врач анестезиолог-реаниматолог, отделения анестезиологии-реанимации, Республиканская клиническая больница имени С. В. Каткова (Россия, г. Саранск, ул. Коммунистическая, 64)

E-mail: shamotra13@mail.ru

Kirill I. Levkin
Anesthesiologist-resuscitator of the department of anesthesiology-resuscitation, Republican Clinical Hospital named after S. V. Katkov (64 Kommunisticheskaya street, Saransk, Russia)

Нина Алексеевна Мышкина
кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: 304ab@mail.ru

Nina A. Myshkina
Candidate of medical sciences, senior lecturer of the sub-department of hospital therapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Макар Юрьевич Хачатуров
соискатель кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: mak1233@yandex.ru

Makar Yu. Khachaturov
Applicant of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 16.05.2023

Принята к публикации / Accepted 04.07.2023

УДК 617-089.844
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-5

Оценка факторов риска формирования грыж белой линии живота

А. В. Коробов[1], К. И. Сергацкий[2], Е. В. Муромцева[3], Е. В. Титова[4], М. Альджабр[5]

[1,2,3,4,5]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]dr.kav@mail.ru, [2]sergatsky@bk.ru, [3]emurom99@mail.ru, [4]kineta@yandex.ru, [5]sihamera576@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Разновидностью грыж передней брюшной стенки являются грыжи белой линии живота, встречающиеся у 0,5 % взрослого населения. Однако высокоточных исследований, направленных на выявление достоверных факторов риска возникновения данного вида грыж, проведено не было. В связи с этим целью данного исследования явилось проведение оценки результатов лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки, перенесших герниопластику, для выявления факторов риска формирования грыж белой линии живота. *Материалы и методы*. Проведен анализ результатов лечения 289 пациентов с грыжами передней брюшной стенки за 2019 г. Для выявления независимых факторов риска образования грыж белой линии живота проведен множественный регрессионный анализ. *Результаты*. При анализе данных проведенного множественного регрессионного анализа в качестве независимых факторов риска формирования грыж белой линии живота были отмечены женский пол и диастаз белой линии живота. *Выводы*. Женский пол увеличивает вероятность развития грыж белой линии живота в 2,451 раза (p = 0,047). Диастаз прямых мышц живота увеличивает шанс формирования грыж белой линии живота в 27 раз (p = 0,002).

Ключевые слова: грыжа белой линии живота, диастаз прямых мышц живота, факторы риска, грыжевая болезнь

Для цитирования: Коробов А. В., Сергацкий К. И., Муромцева Е. В., Титова Е. В., Альджабр М. Оценка факторов риска формирования грыж белой линии живота // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 39–45. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-5

Assessment of risk factors for formation of the abdominal white line hernias

A.V. Korobov[1], K.I. Sergatskiy[2], E.V. Muromtseva[3], E.V. Titova[4], M. Aljabr[5]

[1,2,3,4,5]Penza State University, Penza, Russia

[1]dr.kav@mail.ru, [2]sergatsky@bk.ru, [3]emurom99@mail.ru, [4]kineta@yandex.ru, [5]sihamera576@gmail.com

Abstract. *Background.* A variety of hernias of the anterior abdominal wall are hernias of the white line of the abdomen, occurring in 0,5% of the adult population. However, high-precision studies aimed at identifying reliable risk factors for this type of hernia have not been conducted. In this regard, the purpose of this study is to evaluate the results of treatment of patients with hernias of the anterior abdominal wall who underwent hernioplasty in

© Коробов А. В., Сергацкий К. И., Муромцева Е. В., Титова Е. В., Альджабр М., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

order to identify risk factors for the formation of hernias of the white line of the abdomen. *Materials and methods.* An analysis of the results of treatment of 289 patients with hernias of the anterior abdominal wall in 2019 was carried out. To identify independent risk factors for the formation of hernias of the white line of the abdomen, multiple regression analysis was performed. *Results.* When analyzing the data of the conducted multiple regression analysis, female sex and diastasis of the white line of the abdomen were noted as independent risk factors for the formation of hernias of the white line of the abdomen. *Conclusions.* The female gender increases the likelihood of developing hernias of the white line of the abdomen by 2,451 times (p = 0,047). Diastasis of the rectus abdominis muscles increases the chance of formation of hernias of the linea alba by 27 times (p = 0,002).

Keywords: hernia of the linea alba, diastasis rectus abdominis, risk factors, hernia disease

For citation: Korobov A.V., Sergatskiy K.I., Muromtseva E.V., Titova E.V., Aljabr M. Assessment of risk factors for formation of the abdominal white line hernias. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):39–45. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-5

Введение

Грыжи передней брюшной стенки – это актуальная проблема современной хирургии, это связано с высокой частотой встречаемости данной патологии. Согласно статистике каждый пятый житель Земли является потенциальным грыженосителем. Во всем мире ежегодное количество хирургических вмешательств, выполняемых по поводу грыж, достигает 20 млн, что составляет от 10 до 15 % всех проводимых операций [1].

Разновидностью грыж передней брюшной стенки являются грыжи белой линии живота (ГБЛЖ), встречающиеся у 0,5 % взрослого населения. Известно, что большую часть пациентов с данным видом грыж составляют мужчины (60 %). У женщин ГБЛЖ встречаются реже, преимущественно в возрасте после 40 лет. На современном этапе развития медицины известно множество способов герниопластики при ГБЛЖ, в том числе малоинвазивных, таких как эндоскопическая экстраперитонеальная реконструкция [2]. Однако количество рецидивов ГБЛЖ после оперативного лечения остается высоким и по сведениям разных авторов достигает 20–40 %, что еще раз подтверждает актуальность данной проблемы [2, 3].

К настоящему моменту выявлено множество факторов, способствующих появлению ГБЛЖ. Согласно Р. И. Райляну и соавторам (2022), герниотрансформация срединной линии живота в большинстве случаев наступает после хирургических вмешательств, однако учитывая тот факт, что белая линия из-за особенности своего строения является местом выхода и первичных грыж, необходимо признать участие в срединном герниогенезе других не менее важных предикторов грыжеобразования [3]. К таковым относятся тяжелый физический труд, запоры и хронический кашель, ведущие к повышению внутрибрюшного давления. Кроме того, отмечается роль ожирения, возрастной атрофии передней брюшной стенки и дегенеративных изменений тканей при многократных лапаротомиях, а среди женщин – роль беременностей и родов в анамнезе [4, 5].

В последние десятилетия актуальным стало изучение роли соединительнотканной дисплазии в патогенезе и лечении наружных брюшных грыж.

Однако высокоточных исследований, направленных на выявление достоверных факторов риска возникновения ГБЛЖ, проведено не было. В связи с этим целью данного исследования явилось проведение оценки результатов лечения пациентов с наружными грыжами живота различной локализации для выявления факторов риска формирования ГБЛЖ.

1. Материалы и методы

Проведен анализ лечения 289 пациентов отделений хирургии № 1, 2, 3 ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко», оперированных по поводу грыж передней брюшной стенки в 2019 г. Данный год был выбран для проведения исследования в связи с началом распространения новой коронавирусной инфекции в 2020 г., которая повлияла не только на дальнейшую повседневную деятельность лечебных учреждений (перераспределение потоков больных), но и на обращаемость пациентов за медицинской помощью, тем самым делая невозможным проведение достоверной статистической обработки данных.

По локализации грыж пациенты были распределены следующим образом: с грыжами паховой локализации было 119 больных (41,2 %), с грыжами белой линии живота – 86 пациентов (29,8 %), с пупочными грыжами – 36 (12,5 %), с послеоперационными вентральными грыжами – 44 пациента (15,2 %), 3 пациента с бедренными грыжами (1 %) и 1 пациент с грыжей спигелиевой линии (0,3 %). Среди всех рассмотренных случаев 62 грыжи (21,45 %) были осложнены ущемлением.

Количество женщин в анализируемой выборке составило 118 (40,8 %), мужчин было 171 (59,2 %). Возраст пациентов колебался от 25 до 89 лет.

Распределение исследуемых пациентов по возрасту (Всемирная организация здравоохранения, 2020) было следующим: пациентов молодого возраста (18–44 лет) было 27 (9,3 %), среднего возраста (45–59 лет) – 76 (26,3 %), пожилых (60–74 лет) – 151 (52,3 %), пациентов старческого возраста (75–90 лет) было 35 (12,1 %).

Учитывая цель исследования, среди всех анализируемых больных грыжами передней брюшной стенки отдельно приведем градацию пациентов с ГБЛЖ. В табл. 1 отражено распределение пациентов с ГБЛЖ по типу расположения грыжи в области белой линии живота.

Таблица 1

Распределение анализируемых пациентов по типу расположения ГБЛЖ

Расположение ГБЛЖ	Количество пациентов	
	n	%
Надчревное	70	81,4
Параумбиликальное	1	1,2
Подчревное	15	17,4
Всего	86	100

Также анализируемые больные ГБЛЖ были распределены по классификации Европейского общества герниологов, принятой в 2009 г. и основанной на размерах грыжевого дефекта (табл. 2).

Таблица 2

Распределение анализируемых пациентов с ГБЛЖ согласно классификации грыж Европейского общества герниологов (2009)

Класс ГБЛЖ	Количество пациентов	
	n	%
Малые (менее 2 см)	9	10,5
Средние (2–4 см)	64	74,4
Большие (более 4 см)	13	15,1
Всего	86	100

Для выявления независимых факторов риска образования ГБЛЖ была выполнена ретроспективная оценка материалов историй болезни всей совокупности исследуемых пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Среди анализируемых факторов выбраны следующие показатели: возраст пациентов, женский пол, индекс массы тела, наличие диастаза прямых мышц живота (ДПМЖ), запоры в анамнезе, окклюзионные заболевания периферических артерий (ОЗПА) у анализируемых больных, выставленный диагноз синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Статистический анализ выполняли на IBM-PC совместимом компьютере с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Для анализа имеющегося материала использовали описательную статистику, множественный регрессионный анализ. За величину уровня статистической значимости (p) принимали значение $p \leq 0{,}05$.

2. Результаты

Клинико-демографическая характеристика всех 289 анализируемых пациентов с грыжами передней брюшной стенки представлена в табл. 3.

Таблица 3

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель		Количество (n = 289), n (%)
Возраст, лет		62 ± 11,8 (m ± SD)
Женский пол, n		118 (40,8)
Индекс массы тела, кг/м^2		29 ± 4,59 (m ± SD)
ДПМЖ	у женщин	38 (32,2)
	у мужчин	34 (19,9)
Запор в анамнезе		76 (26,3)
Наличие ОЗПА		24 (8,3)
СРК в анамнезе		62 (21,6)

С целью определения факторов риска, увеличивающих вероятность формирования ГБЛЖ среди всех анализируемых больных наружными грыжами живота, был проведен множественный регрессионный анализ. Его результаты приведены в табл. 4.

Исходя из результатов проведенного множественного регрессионного анализа факторами риска развития ГБЛЖ являются женский пол и наличие ДПМЖ. При этом женский пол увеличивает вероятность развития ГБЛЖ

в 2,451 раза (ОШ = 2,451; p = 0,047), а наличие ДПМЖ увеличивает шанс формирования у пациента ГБЛЖ в 27 раз (ОШ = 26,906; p = 0,002).

Таблица 4

Результаты множественного регрессионного анализа по выявлению факторов риска формирования ГБЛЖ

Факторы риска	ОШ	95 % ДИ	p
Возраст	1,003	0,964–1,043	0,895
ИМТ	1,035	0,935–1,145	0,512
ДПМЖ	**26,906**	**3,278–220,863**	**0,002**
Запор в анамнезе	1,038	0,331–3,251	0,949
ОЗПА	0,279	0,026–-3,013	0,293
СРК в анамнезе	0,428	0,128–1,428	0,167
Женский пол	**2,451**	**1,205–7,664**	**0,047**

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

3. Обсуждение

Общепризнано, что к факторам риска ГБЛЖ относятся тяжелый физический труд, запоры и хронический кашель, ведущие к повышению внутрибрюшного давления, ожирение, возрастная атрофия передней брюшной стенки и дегенеративные изменения соединительной ткани после многократных лапаротомий, количество беременностей и родов в анамнезе [4, 5]. Однако в ходе проведения данного исследования выявлены следующие факторы риска, которые многократно увеличивают риск формирования ГБЛЖ: женский пол и наличие ДПМЖ.

Таким образом, полученные закономерности (при наличии у пациента установленных факторов риска грыжеобразования) могут быть побудительным мотивом для выполнения тщательной и скрупулезной интраоперационной профилактики рецидива ГБЛЖ при ее хирургическом лечении. Так, у пациентов с ГБЛЖ в сочетании с ДПМЖ целесообразно при оперативном лечении одномоментное грыжесечение и хирургическая коррекция ДПМЖ превентивно (с целью профилактики рецидива грыжи).

Заключение

По данным проведенного множественного регрессионного анализа по оценке факторов риска формирования грыж белой линии живота женский пол увеличивает вероятность грыжеобразования в 2,451 раза (ОШ = 2,451; p = 0,047), а наличие у пациента ДПМЖ – в 27 раз (ОШ = 26,906; p = 0,002).

Список литературы

1. Зворыгина М. А., Хафизова А. Ф., Стяжкина С. Н. Грыжи передней брюшной стенки // Вопросы науки и образования. 2017. № 9 (10). С. 62–66.
2. Юрасов А. В., Ракинцев В. С., Дубров В. Э. Эндоскопическая экстраперитонеальная реконструкция при первичных срединных грыжах на фоне диастаза прямых мышц живота // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2022. Т. 10, № 1. С. 65–71. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-65-71

3. Райляну Р. И., Ботезату А. А., Звягинцев В. В., Гросул-Райляну О. Б. Особенности кофакторной герниотрансформации срединной линии живота // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. № 2. С. 157–169. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-2-157-169
4. Кириенко А. И., Сажин А. В., Шевцов Ю. Н., Никишов А. С., Селиверстов Е. И., Андрияшкин А. В., Татаринцев А. М., Золотухин И. А. Факторы риска развития грыж передней брюшной стенки // Эндоскопическая хирургия. 2017. Т. 23, № 4. С. 40–46. doi: 10.17116/endoskop201723440-46
5. Арапов Д. В., Курицын В. А., Скоробогатов С. А., Чередников Е. Ф., Полубкова Г. В. Прогнозирование состояния пациентов с вправимыми срединными грыжами живота с использованием математических моделей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. Т. 15, № 4. С. 7–13. doi: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-1

References

1. Zvorygina M.A., Khafizova A.F., Styazhkina S.N. Hernias of the anterior abdominal wall. *Voprosy nauki i obrazovaniya = Issues of science and education*. 2017;9:62–66. (In Russ.)
2. Yurasov A.V., Rakintsev V.S., Dubrov V.E. Endoscopic extraperitoneal reconstruction for primary median hernia due to diastasis of the rectus abdominis muscles. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and experimental surgery*. 2022;10(1):65–71. (In Russ.). doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-65-71
3. Raylyanu R.I., Botezatu A.A., Zvyagintsev V.V., Grosul-Raylyanu O.B. Features of cofactor herniotransformation of the midline of the abdomen. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of RUDN. Series: medicine*. 2022;(2):157–169. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-2-157-169
4. Kirienko A.I., Sazhin A.V., Shevtsov Yu.N., Nikishov A.S., Seliverstov E.I., Andriyashkin A.V., Tatarintsev A.M., Zolotukhin I.A. Risk factors for the development of hernias of the anterior abdominal wall. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery*. 2017;23(4):40–46. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop201723440-46
5. Arapov D.V., Kuritsyn V.A., Skorobogatov S.A., Cherednikov E.F., Polubkova G.V. Prediction of the condition of patients with reducible median abdominal hernias using mathematical models. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Bulletin of new medical technologies. Electronic edition.* 2021;15(4):7–13. (In Russ.). doi: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-1

Информация об авторах / Information about the authors

Артем Владимирович Коробов
аспирант, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: dr.kav@mail.ru

Artem V. Korobov
Postgraduate student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Константин Игоревич Сергацкий
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Konstantin I. Sergatskiy
Doctor of medical sciences, associate professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Елена Владимировна Муромцева
студентка, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: emurom99@mail.ru

Elena V. Muromtseva
Postgraduate student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Валерьевна Титова
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kineta@yandex.ru

Ekaterina V. Titova
Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Мухаммад Альджабр
аспирант, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sihamera576@gmail.com

Mohammad Aljabr
Postgraduate student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 28.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.04.2023

Принята к публикации / Accepted 19.05.2023

УДК 617-089.844
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-6

Лапароскопические технологии в лечении воспалительных заболеваний брюшной полости (обзор литературы)

Е. К. Салахов[1], А. П. Власов[2], О. Ю. Рубцов[3], И. И. Ситдиков[4]

[1]Менделеевская центральная районная больница, Менделеевск, Россия
[2,3,4]Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

[1]eriken@yandex.ru, [2]vap.61@yandex.ru, [3]rubsov-61@yandex.ru, [4]vudi.95@mail.ru

Аннотация. Целью данного обзора литературы стало изучение актуальных вопросов, посвященных применению лапароскопических вмешательств при воспалительных заболеваниях брюшной полости (на примере распространенного перитонита). Обсуждены особенности механизмов изменения брюшины при ее операционной травме, пневмоперитонеуме, показана минимальная травматичность брюшины при лапароскопии по сравнению с традиционными операциями. Рассмотрены показания и существующие алгоритмы лапароскопического лечения распространенного перитонита. Показано, что на сегодня, несмотря на развитие мини-инвазивной хирургии как высокотехнологичной методики, определена ее эффективность и безопасность при неосложненных воспалительных заболеваниях брюшной полости, тогда как при диссеминированных формах вопрос продолжает обсуждаться, требует дальнейших фундаментальных экспериментальных и клинических исследований с соответствующей доказательной базой.

Ключевые слова: лапароскопия, перитонит, пневмоперитонеум, лапароскопическая санация, абдоминальная хирургия

Для цитирования: Салахов Е. К., Власов А. П., Рубцов О. Ю., Ситдиков И. И. Лапароскопические технологии в лечении воспалительных заболеваний брюшной полости (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 46–55. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-6

Laparoscopy in the treatment of inflammatory disease of the abdominal cavity (literature review)

E.K. Salakhov[1], A.P. Vlasov[2], O.Yu. Rubtsov[3], I.I. Sitdikov[4]

[1]Mendeleev Central District Hospital, Mendeleevsk, Russia
[2,3,4]Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

[1]eriken@yandex.ru, [2]vap.61@yandex.ru, [3]rubsov-61@yandex.ru, [4]vudi.95@mail.ru

Abstract. The purpose of this review is to study the topical issues related to using laparoscopic interventions for inflammatory diseases in the abdominal cavity (peritonitis). The features of the mechanisms of changes in the peritoneum, which is an organ of the immune system, are discussed in case of surgical trauma of the peritoneum, pneumoperitoneum, minimal invasiveness of laparoscopy compared to traditional operations is shown. The indications and existing algorithms for laparoscopic treatment of diffuse peritonitis are considered. Today, despite the development of minimally invasive surgery as a high-tech tech-

© Салахов Е. К., Власов А. П., Рубцов О. Ю., Ситдиков И. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

nology, the effectiveness and safety of laparoscopy in uncomplicated inflammatory diseases in the abdominal cavity has been determined, while in disseminated forms the issue continues to be discussed and requires further fundamental experimental and clinical studies with a good evidence database.

Keywords: laparoscopy, peritonitis, pneumoperitoneum, laparoscopic sanitation, abdominal surgery

For citation: Salakhov E.K., Vlasov A.P., Rubtsov O.Yu., Sitdikov I.I. Laparoscopy in the treatment of inflammatory disease of the abdominal cavity (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):46–55. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-6

Несомненные преимущества лапароскопических операций перед традиционными вмешательствами с каждым годом становятся очевиднее при локальных и диссеминированных формах воспаления в брюшной полости, независимо от этиологического фактора [1]. Тем не менее, несмотря на известные плюсы малоинвазивной хирургии и развитие хирургических технологий при лечении воспалительных заболеваний брюшины, процент лапароскопических операций в лечении перитонита, по данным литературы, варьирует только в пределах 40–45 % [2, 3]. В литературе присутствуют единичные сообщения о применении малоинвазивной эндовидеохирургической технологии в форме контрольно-санационной лапароскопии в постоперационном периоде у больных с абдоминальным сепсисом [4].

Впервые лапароскопическую аппендэктомию провел K. Semm (1980), удаление желчного пузыря было произведено K. Langenbuch (1982). В то время эти операции подверглись серьезной критике из-за большого количества осложнений, среди которых чаще всего встречались образование желчных свищей и кровотечение [5].

Российские хирурги Ю. С. Березов и Н. И. Махов в 1960-х гг. впервые внедряли в России эндоскопические диагностические и лечебные манипуляции в брюшной полости. Они считали, «что опасность нового метода при острой хирургической патологии сильно преувеличена». Тем не менее лапароскопические методы в течение длительного времени в регионах не внедряли, их использовали только в крупных медицинских центрах г. Москвы [6].

Широкое внедрение малоинвазивной хирургии привело к появлению спорных вопросов, связанных с противопоказаниями к данной методике.

Перитонит, вызванный осложнением аппендицита, был одним из противопоказаний к использованию малоинвазивных технологий. В 1980-е гг. считали, что лапароскопические операции способствуют развитию септического токсического шока и гиперкапнии [7, 8].

Полагали, что причиной осложнений может быть используемый при лапароскопии карбопневмоперитонеум. С одной стороны, он обеспечивает достаточное физическое пространство для лапароскопии. Однако при этом повышается внутрибрюшное давление, что не только нарушает кровообращение внутренних органов, но и способствует быстрой диффузии, абсорбции углекислого газа и, по мнению ряда исследователей, снижает уровень цитокинов макрофагов, их секрецию и фагоцитарную активность [7].

Существует мнение, что при лапароскопических операциях имеет место бактериальная транслокация – перемещение жизнеспособных кишечных

бактерий в мезентериальные лимфатические узлы и отдаленные органы (печень и селезенка), что связано с повышением давления в брюшной полости, изменением pH. Данный факт может привести к обострению абдоминальной инфекции и является потенциальным пусковым фактором для септицемии и синдрома полиорганной дисфункции [7]. С другой стороны, в исследовании H. Peng и соавторов (2018) показано, что пневмоперитонеум не приводит к отягощению воспалительного процесса и бактериальной транслокации [8].

В эксперименте на крысах было показано, что углекислый газ при лапароскопических вмешательствах при воспалении брюшины оказывает бактериостатическое действие. Однако до настоящего времени нет достоверных доказательств этого утверждения, так как в работах отсутствовали группы контроля. В исследованиях (G. C. Gurtner, 1995) на кроликах установлено, что отличия по развитию эндотоксического сепсиса при использовании карбоксипневмоперитонеума между открытым и лапароскопическим доступом не были выявлены. Также доказано отсутствие зависимости и с развитием септического шока.

В дальнейшем многочисленные исследования показали преимущества диагностической лапароскопии в оценке распространенности перитонита – использование лапароскопии при аппендэктомии снижало сроки госпитализации и летальность за счет снижения процента экстраабдоминальных осложнений и отягощения коморбидной патологии [9]. Несомненно, никто сегодня не подвергает сомнению эстетические характеристики лапароскопии [8].

С каждым годом лапароскопические операции получают все более широкое распространение в оказании скорой неотложной помощи в хирургии, в первую очередь в диагностике. Когда визуализация при помощи высокоинформативных способах (компьютерная и магнитно-резонансная томография) не дает четкого ответа о локализации процесса, то может быть использована диагностическая лапароскопия для выявления причинной патологии острой боли в животе с последующим окончательным лапароскопическим лечением. Точность диагностической лапароскопии очень высока – от 86 до 100 % [10].

По данным базы Cochrane (2018), лапароскопическая аппендэктомия предпочтительнее лапаротомии у большинства пациентов (взрослые и дети) с острым аппендицитом при наличии соответствующих ресурсов и навыков (рекомендация 1А), так как после нее снижается процент раневых инфекций. Однако частота внутрибрюшинных абсцессов остается высокой [11, 12].

Перитонит ранее являлся одной из спорных ситуаций в применении лапароскопических операций при распространенных его формах [8].

Диагностика перитонита тесно связана с дифференциальной диагностикой болевого синдрома в брюшной полости. В большинстве случаев в тактике ведения пациентов с болевым синдромом в брюшной полости первым этапом становится диагностическая лапароскопия, которая затем может трансформироваться в лапароскопическое вмешательство или, в особо сложных случаях, в срединную лапаротомию (после установления диагноза) [10–12].

Г. Б. Ивахов с соавторами [3] рекомендуют лечебный этап лапароскопической операции начинать с проведения предварительной санации брюшной полости с эвакуацией перитонеального выпота и санации брюшной полости физиологическим раствором.

Существующие клинические рекомендации не запрещают использовать лапароскопию при диффузном перитоните. Выбор метода основывается на

индивидуальном состоянии организма, квалификации и опыте хирурга, техническом обеспечении эндоскопического блока, за исключением противопоказаний (V степень риска, шкала ASA) [13–16].

Один из важных тактических аспектов, который определяет степень поражения при операциях на брюшной полости и определяет предпочтение в пользу лапароскопических операций, – патоморфологические изменения брюшины при воспалении. Сама брюшина имеет мезодермальное происхождение, выстлана мезотелием, который находится на базальной мембране, под которой располагается субтенториальная строма. При воздействии определенных факторов мезотелиальные клетки теряют свои характеристики и приобретают преимущественно мезенхимальные свойства – мезотелиально-мезенхимальный переход [17, 18]. В структуре мезотелия присутствуют «молочные» пятна, представляющие собой скопление макрофагов, В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток. Сама брюшина, по мнению некоторых авторов, является звеном нейроэндокринно-иммунной системы, участвует в реакциях комплемента (неспецифический иммунный ответ) и в реакциях специфического иммунитета (макрофаги брюшины – антиген-презентирующие клетки) [19]. Описанные патогенетические изменения могут иметь локальный или диффузный характер (в зависимости от индивидуального распространения у пациента), но главными участниками трансформации являются мезотелиоциты [5, 17].

Изменения в функционировании брюшины при лапароскопических операциях происходят под действием пневмоперитонеума (давление, продолжительность инсуффляции, его температура и влажность) и разделяются на функциональные, метаболические и патоморфологические [19]. По мнению А. В. Сажина с соавторами [5], лапароскопические операции с точки зрения перитонеальной травмы могут быть признаны минимальными. Альтерация брюшных листков происходит при любом хирургическом вмешательстве – лапароскопия/лапаротомия, но при открытой операции происходит более существенное повреждение мезотелия с появлением участков десквамации различной площади, а при лапароскопическом вмешательстве реализуется только перитонеальная дисфункция, которая купируется в течение 1–3 сут.

Кроме патоморфологических нарушений, при лапароскопических операциях возникают нарушения метаболизма [19]. Их может провоцировать использование карбоксипневмоперитонеума, который снижает парциальное давление кислорода, приводя к гипоксии. Гипоксия может приводить к развитию метаболического ацидоза, однако этот ацидоз не влияет на уровень провоспалительных цитокинов, характеризуя меньшую степень выраженности системного воспалительного ответа. Похожие изменения сопровождали и пневмоперитонеум гелием. Однако на фоне гелия, наоборот, формировался алкалоз. Для исключения этого эффекта предложили газовую смесь из кислорода и углекислого газа (20 и 80 % соответственно). Также при введении газа в брюшную полость происходит снижение температуры тела, что приводит к торможению фибринолиза [20].

Тканевая гипоксия при эндотоксемии способствует блокаде ферментов митохондрий, что усиливает системный воспалительный ответ на органном уровне, вовлекая в патологический процесс органы детоксикации – печень и почки, поражение последних за счет перегрузки эндотоксинами (креатини-

ном, средними молекулами, билирубином) формирует порочный круг, провоцирует цитолитический синдром и приводит к развитию осложнений. Нарушения дезинтоксикационной функции печени и почек встречается в 28–30 % и 16–43 % соответственно [21].

Лапароскопия сопровождается меньшим травмированием, чем лапаротомия, более низким уровнем транслокации липополисахаридов из стенки кишечника в полость брюшины. Сам метаболический ацидоз способствует понижению синтеза провоспалительных цитокинов и способствует реализации бактериостатического эффекта, как и лаваж брюшной полости [19].

При разлитом перитоните и септическом шоке определение стабильности гемодинамики служит руководством для выбора типа первичного доступа (лапароскопия или лапаротомия) [20].

Еще одним критическим вопросом являются осложнения. Так, в соответствии с Национальными рекомендациями постоперационные осложнения при лапароскопических операциях делят на внутрибрюшинные (интраабдоминальные абсцессы, свищи, стрессовые повреждения кишечника), внебрюшинные (мезентериальные тромбозы, застойные пневмонии и плевриты) и связанные с раневым повреждением (вторичное инфицирование операционной раны и др.) [22]. При оценке степени тяжести постоперационных осложнений используют классификацию Clavien – Dindo [23].

При классических хирургических технологиях формируется синдром ранней системной воспалительной реакции с высвобождением провоспалительных цитокинов, ухудшением микроциркуляции. При включении компенсаторных противовоспалительных реакций создаются благоприятные условия для развития оппортунистической инфекции. В итоге совокупность про- и противовоспалительных изменений может трансформироваться в синдром множественной органной дисфункции с летальным исходом [24].

При развитии абдоминального сепсиса как осложнения перитонита устранение первичного очага перитонита и однократная интраоперационная санация не блокируют инфекционный процесс, который становится резистентным к антибактериальной терапии и требует постоперационной санации – дренирования, перитонеального лаважа, лапароскопической санации; при отсутствии их эффективности необходима механическая санация методом программированной релапаротомии [25]. Некоторые авторы обсуждают возможности программированных лапароскопических санаций при диффузном и разлитом перитоните. Однако особенности технологии требуют уточнения и дальнейшего изучения, так как возможности визуализации могут быть существенно ограничены спайками, диффузным перитонитом с образованием массивных трудноудалимых фибриновых спаек, наличием паретически раздутых петель тонкой кишки, внутрибрюшными абсцессами, технической сложностью устранения этиологического фактора патологического состояния [13, 15].

Своевременно и качественно проведенная санация как один из необходимых этапов комплексного подхода к лечению диффузных форм перитонита может определить благоприятный исход патологического процесса, позволяя избежать целого ряда осложнений (эвентраций, кишечных свищей, нагноений послеоперационных ран), что влияет на срок пребывания больных в клинике [21]. Сегодня используют механическое воздействие растворами с использованием промывных устройств и физические факторы (низкочастотный уль-

тразвук, лазерное излучение), тем не менее эти методики и до настоящего времени остаются дискутабельными [21].

Лапароскопические вмешательства характеризуются достоверно более низким процентом осложнений и расстройств гомеостаза, более низкой выраженностью эндотоксемии, в пользу этого говорит снижение индекса токсичности по альбумину при остром перитоните, что доказывает снижение загрузки активных сайтов альбумина токсичными гидрофобными молекулами. Так как метаболизм последних осуществляется за счет дезинтоксикационной функции печени, то можно говорить о снижении токсической нагрузки на гепатоциты, что на уровне организма способствует ускорению процессов выздоровления. Важным преимуществом малоинвазивной хирургии также является более быстрое купирование оксидативного стресса, что снижает выраженность катаболических мембранодеструктивных процессов, участвующих в формировании эндотоксемии [23]. Оптимальное сохранение компенсаторных механизмов определяет состояние пациента и сокращает сроки реабилитации.

Таким образом, развитие мини-инвазивной хирургии в большинстве случаев доказывает эффективность и безопасность лапароскопии при неосложненных воспалительных заболеваниях в брюшной полости, тогда как при распространенных формах (диффузный и разлитой перитонит) вопрос в настоящее время продолжает обсуждаться и требует дальнейших фундаментальных экспериментальных и клинических исследований с достаточной доказательной базой.

Список литературы

1. Athanasiou C., Lockwood S., Markides G. A. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Appendicectomy in Adults with Complicated Appendicitis: an Update of the Literature // World Journal of Emergency Surgery. 2017. Vol. 41 (12). P. 3083–3099. doi: 10.1007/s00268-017-4123-3
2. Самсонов В. Т., Гуляев А. А., Ярцев П. А. [и др.]. Возможности видеолапароскопии в диагностике и лечении больных с острым аппендицитом, осложненным перитонитом // Эндоскопическая хирургия. 2016. Т. 22 (4). С. 14–17.
3. Ивахов Г. Б., Сажин А. В., Ермаков И. В. [и др.]. Лапароскопическая хирургия распространенного аппендикулярного перитонита // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020. № 5. С. 20–26. doi: 10.17116/hirurgia202005120
4. Седов В. М., Избасаров В. В., Стрижелецкий В. В. [и др.]. Программированная санационная лапароскопия в лечении перитонита // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2008. № 1. С. 86–91.
5. Сажин А. В., Ивахов Г. Б., Страдымов Е. А. [и др.]. К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии (сообщение 1) // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25 (1). С. 61–68. doi: 10.17116/endoskop20192501161
6. Оловянный В. Е., Федоров А. В., Глянцев С. П. Лапароскопическая хирургия в России: взгляд из настоящего в прошлое, с надеждой на будущее : монография. Архангельск : СГМУ, 2017. 240 с.
7. Schietroma M., Pessia B., Carlei F. [et al.]. Laparoscopic versus open colorectal surgery for colon cancer: the effect of surgical trauma on the bacterial translocation. A prospective randomized study // American journal of surgery. 2015. Vol. 210. P. 263–269. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.031
8. Peng H., Zhang J., Cai C. [et al.]. The Influence of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on Systemic Inflammatory Response Syndrome and Bacterial Translocation in Patients

With Bacterial Peritonitis Caused by Acute Appendicitis // Surgical Innovayion. 2018. Vol. 25 (1). P. 7–15. doi: 10.1177/1553350617739424
9. Wang D., Dong T., Shao Y., Gu T., Xu Y., Jiang Y. Laparoscopy versus open appendectomy for elderly patients, a metaanalysis and systematic review // BMC Surgery. 2019. Vol. 19. № 1. P. 54.
10. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F. M. [et al.]. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference // World Journal of Emergency Surgery. 2017. Vol. 12. P. 22. doi: 10.1186/s13017-017-0132-7
11. Sauerland S., Jaschinski T., Neugebauer E. A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Vol. 10.
12. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. М. : Боргес, 2011. 99 с.
13. Ермаков И. В. Совершенствование лапароскопической хирургии аппендикулярного перитонита : автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2020. 23 с.
14. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Сажин А. В. Неотложная абдоминальная хирургия: практическое руководство для практикующего врача. М. : МИА, 2018. 488 с.
15. Сажин А. В., Нечай Т. В., Кириенко А. И. Острый аппендицит (новые решения старых хирургических проблем) : монография. М. : МИА, 2019. 208 с.
16. Sartelli M., Viale P., Catena F. [et al.]. WSES guidelines for management of intra-abdominal infections // World Journal of Emergency Surgery. 2013. Vol. 8, № 1. P. 3.
17. Сажин А. В., Ивахов Г. Б., Страдымов Е. А. [и др.]. К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии (сообщение 2) // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25 (2). С. 60–66. doi: 10.17116/endoskop20192501160
18. Sandoval P., Jimenez-Heffernan J. A., Rynne-Vidal A. [et al.]. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis // The Journal of Pathology. 2013. Vol. 231 (4). P. 517–531. doi: 10.1002/path.4281
19. Valle M. T., Degl'Innocenti M. L., Bertelli R. [et al.]. Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells // Clinical and Experimental Immunology. 1995. Vol. 101 (1). P. 172–176. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02294.x
20. Nascimbeni R., Amato A., Cirocchi R. [et al.]. Management of perforated diverticulitis with generalized peritonitis. A multidisciplinary review and position paper // Techniques in Coloproctology. 2021. Vol. 25 (2). P. 153–165. doi: 10.1007/s10151-020-02346-y
21. Салахов Е. К., Власов А. П. Функциональное состояние печени и почек при применении мини-инвазивных хирургических технологий в лечении перитонита // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26, № 3. С. 402–410.
22. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого перитонита / ред. совет: Григорьев Е. Г., Совцов С. А., Кривцов Г. А. [и др.]. М., 2017. 91 с.
23. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. [et al.]. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Annals of Surgery. 2009. Vol. 250 (2). P. 187–196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
24. Власов А. П., Болотских В. А., Салахов Э. К. [и др.]. Патогенетические основы эффективности мини-инвазивных вмешательств в неотложной хирургии // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 411–426.
25. Изимбергенов Н. И., Койшибаев А. С., Каримова Б. Ж. [и др.]. Малоинвазивная хирургия распространенного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2014. Т. 173, № 2. С. 42–46.

References

1. Athanasiou C., Lockwood S., Markides G.A. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Appendicectomy in Adults with Complicated Appendicitis:

an Update of the Literature. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;41(12):3083–3099. doi: 10.1007/s00268-017-4123-3
2. Samsonov V.T., Gulyaev A.A., Yartsev P.A. et al. Possibilities of videolaparoscopy in the diagnosis and treatment of patients with acute appendicitis complicated by peritonitis. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery.* 2016;22(4):14–17. (In Russ.)
3. Ivakhov G.B., Sazhin A.V., Ermakov I.V. et al. Laparoscopic surgery for widespread appendiceal peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2020;(5):20–26. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202005120
4. Sedov V.M., Izbasarov V.V., Strizheletskiy V.V. et al. Programmed sanitation laparoscopy in the treatment of peritonitis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I.I. Grekov*. 2008;(1):86–91. (In Russ.)
5. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Stradymov E.A. et al. On the issue of peritoneal dysfunction during laparoscopic surgery (message 1). *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery*. 2019;25(1):61–68. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop20192501161
6. Olovyannyy V.E., Fedorov A.V., Glyantsev S.P. *Laparoskopicheskaya khirurgiya v Rossii: vzglyad iz nastoyashchego v proshloe, s nadezhdoy na budushchee: monografiya = Laparoscopic surgery in Russia: a look from the present to the past, with a hope for the future: monograph*. Arkhangel'sk: SGMU, 2017:240. (In Russ.)
7. Schietroma M., Pessia B., Carlei F. et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery for colon cancer: the effect of surgical trauma on the bacterial translocation. A prospective randomized study. *American journal of surgery*. 2015;210:263–269. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.031
8. Peng H., Zhang J., Cai C. et al. The Influence of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on Systemic Inflammatory Response Syndrome and Bacterial Translocation in Patients With Bacterial Peritonitis Caused by Acute Appendicitis. *Surgical Innovayion*. 2018;25(1):7–15. doi: 10.1177/1553350617739424
9. Wang D., Dong T., Shao Y., Gu T., Xu Y., Jiang Y. Laparoscopy versus open appendectomy for elderly patients, a metaanalysis and systematic review. *BMC Surgery*. 2019;19(1):54.
10. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12:22. doi: 10.1186/s13017-017-0132-7
11. Sauerland S., Jaschinski T., Neugebauer E.A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;10.
12. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R. *Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii = Abdominal surgical infection: Russian national recommendations*. Moscow: Borges, 2011:99. (In Russ.)
13. Ermakov I.V. *Improving laparoscopic surgery of appendicular peritonitis*. PhD abstract. Moscow, 2020:23. (In Russ.)
14. Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Sazhin A.V. *Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya: prakticheskoe rukovodstvo dlya praktikuyushchego vracha = Emergency abdominal surgery: a practical guide for a practicing doctor*. Moscow: MIA, 2018:488. (In Russ.)
15. Sazhin A.V., Nechay T.V., Kirienko A.I. *Ostryy appenditsit (novye resheniya starykh khirurgicheskikh problem): monografiya = Acute appendicitis (new solutions of old surgical problems): monograph.* Moscow: MIA, 2019:208. (In Russ.)
16. Sartelli M., Viale P., Catena F. et al. WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013;8(1):3.
17. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Stradymov E.A. et al. To the question of peritoneal dysfunction for laparoscopic surgery (message 2). *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery*. 2019;25(2):60–66. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop20192501160
18. Sandoval P., Jimenez-Heffernan J.A., Rynne-Vidal A. et al. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in

peritoneal metastasis. *The Journal of Pathology*. 2013;231(4):517–531. doi: 10.1002/path.4281
19. Valle M.T., Degl'Innocenti M.L., Bertelli R. et al. Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995;101(1):172–176. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02294.x
20. Nascimbeni R., Amato A., Cirocchi R. et al. Management of perforated diverticulitis with generalized peritonitis. A multidisciplinary review and position paper. *Techniques in Coloproctology*. 2021;25(2):153–165. doi: 10.1007/s10151-020-02346-y
21. Salakhov E.K., Vlasov A.P. The functional state of the liver and kidneys when the mini-invasive surgery technologies in the treatment of peritonitis. *Vestnik Mordovskogo universiteta = Bulletin of Mordovia University*. 2016;26(3):402–410. (In Russ.)
22. Grigor'ev E.G., Sovtsov S.A., Krivtsov G.A. et al. (eds.). *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo peritonita = National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute peritonitis*. Moscow, 2017:91. (In Russ.)
23. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):187–196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
24. Vlasov A.P., Bolotskikh V.A., Salakhov E.K. et al. The pathogenetic foundations of the effectiveness of mini-invasive interventions in emergency surgery. *Vestnik Mordovskogo universiteta = Bulletin of Mordovia University*. 2017;27(3):411–426. (In Russ.)
25. Izimbergenov N.I., Koyshibaev A.S., Karimova B.Zh. et al. Small-invasive surgery of common peritonitis complicated by ab-dominal sepsis. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova = Bulletin of surgery named after I.I. Grekov*. 2014;173(2):42–46. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Ерикен Калымгиреевич Салахов
кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, врач-хирург, Менделеевская центральная районная больница (Россия, Республика Татарстан, г. Менделеевск, ул. Северная, 7)

E-mail: eriken@yandex.ru

Eriken K. Salakhov
Candidate of medical sciences, head of the department of surgery, surgeon, Mendeleev Central istrict Hospital (7 Severnaya street, Mendeleevsk, Republic of Tatarstan, Russia)

Алексей Петрович Власов
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Aleksey P. Vlasov
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Олег Юрьевич Рубцов
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: rubsov-61@yandex.ru

Oleg Yu. Rubtsov
Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of faculty surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Илнур Илгизович Ситдиков
аспирант, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: mak1233@yandex.ru

Ilnur I. Sitdikov
Postgraduate student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 30.01.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 07.06.2023

Принята к публикации / Accepted 04.07.2023

УДК 616.441-006.6/470111
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-7

Ранняя диагностика рецидива кровотечения из источника в верхнем отделе пищеварительной трубки: проблемные аспекты и пути решения (обзор литературы)

К. И. Сергацкий[1], В. И. Никольский[2], Е. В. Муромцева[3], А. С. Ивачев[4], Я. Е. Феоктистов[5]

[1,2,3,4]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
[5]Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова, Москва, Россия
[1]sergatsky@bk.ru, [2]nvi61@yandex.ru, [3]emurom99@mail.ru,
[4]kniper2007@yandex.ru, [5]feoctistovi@gmail.com

Аннотация. В настоящее время заболеваемость гастродуоденальным кровотечением остается на стабильно высоком уровне, не имея тенденции к снижению. Несмотря на последние достижения медицины, летальность пациентов варьирует в пределах 10–14 %. Наибольшая летальность больных отмечена на высоте рецидивного кровотечения. В представленном обзоре проведено аналитическое исследование по проблемным аспектам экспресс-диагностики повторного кровотечения из верхних отделов пищеварительной трубки. Несмотря на достаточное количество предложенных способов ранней диагностики рецидивной геморрагии, требованиям высокой скорости определения и технической простоты применения отвечают не многие. Вместе с тем данных о широком внедрении в клиническую практику какой-либо локальной диагностической системы для экспресс-диагностики повторного кровотечения не найдено.

Ключевые слова: гастродуоденальное кровотечение, рецидив кровотечения, повторная геморрагия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение

Для цитирования: Сергацкий К. И., Никольский В. И., Муромцева Е. В., Ивачев А. С., Феоктистов Я. Е. Ранняя диагностика рецидива кровотечения из источника в верхнем отделе пищеварительной трубки: проблемные аспекты и пути решения (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 56–72. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-7

Early diagnosis of recurrent bleeding from the upper part of the digestive tube: problematic aspects and solutions (literature review)

K.I. Sergatskiy[1], V.I. Nikol'skiy[2], E.V. Muromtseva[3], A.S. Ivachev[4], Ya.E. Feoktistov[5]

[1,2,3,4]Penza State University, Penza, Russia
[5]Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russia
[1]sergatsky@bk.ru, [2]nvi61@yandex.ru, [3]emurom99@mail.ru,
[4]kniper2007@yandex.ru, [5]feoctistovi@gmail.com

Abstract. Currently, the incidence of gastroduodenal bleeding remains at a consistently high level, with no downward trend. Despite the latest advances in medicine, the mortality rate of patients varies between 10–14 %. The greatest mortality of patients was noted at the

© Сергацкий К. И., Никольский В. И., Муромцева Е. В., Ивачев А. С., Феоктистов Я. Е., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

height of recurrent bleeding. In the presented article, an analytical study was conducted on the problematic aspects of rapid diagnosis of recurrent bleeding from the upper parts of the digestive tube. Despite the sufficient number of proposed methods for the early diagnosis of recurrent hemorrhage, not many meet the requirements of high detection speed and technical ease of use. At the same time, data on the widespread introduction into clinical practice of any local diagnostic system for rapid diagnosis of recurrent bleeding has not been found.

Keywords: gastroduodenal bleeding, recurrent bleeding, repeated hemorrhage, gastric and duodenal ulcers, ulcerative bleeding

For citation: Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Muromtseva E.V., Ivachev A.S., Feoktistov Ya.E. Early diagnosis of recurrent bleeding from the upper part of the digestive tube: problematic aspects and solutions (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):56–72. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-7

Введение

Традиционно все желудочно-кишечные кровотечения подразделяют на геморрагию из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нижних его отделов. В зарубежной литературе первый вид геморрагии получил название UGIB (upper gastrointestinal bleeding), источником которого являются заболевания слизистой оболочки пищеварительной трубки проксимальнее связки Трейца, а второй – LGIB (lower gastrointestinal bleeding) – с источником геморрагии дистальнее вышеназванного ориентира (включая тонкую и толстую кишку) [1].

С целью дифференцировки между источниками кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ до настоящего времени применяют диагностику на основании клинических данных, а также оценку аспирата из установленного назогастрального зонда и анализ соотношения азота мочевины крови к креатинину в показателях биохимического анализа крови. При этом было установлено, что значения данного показателя выше 35 могут с высокой вероятностью предсказать кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Однако из-за низкой чувствительности значения менее 35 не являются диагностически значимыми [2]. По систематическому обзору S. Machlab и соавторов (2018), чувствительность оценки желудочного аспирата крайне низкая, при том что отрицательный результат не исключает наличия кровотечения из верхнего отдела ЖКТ [3].

Гастродуоденальное кровотечение (ГК) – это синдромальный диагноз, заключающий в себе такое осложнение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, как геморрагию.

В настоящее время заболеваемость ГК в России и мире остается на стабильно высоком уровне, не имея тенденции к снижению и составляя от 40 до 150 на 100 тыс. населения. Несмотря на достижения хирургии и фармакологии, летальность от ГК варьирует в пределах 10–14 % больных [4, 5].

По данным иностранных ученых, острое кровотечение из верхних отделов ЖКТ является достаточно распространенной причиной госпитализаций пациентов, причем частота зарегистрированных случаев составляет от 36 до 172 на 100 тыс. жителей в год [6].

N. Danış и соавторы (2019) в своем 23-летнем исследовании выяснили, что за такой длительный срок причины UGIB изменились, вероятно, из-за то-

го, что среди населения все больше становится пожилых людей, а также из-за широкого использования антикоагулянтов и более эффективных терапевтических подходов к лечению хронических язв гастродуоденальной зоны. Вместе с тем случаи необходимости применения экстренного хирургического гемостаза уменьшились, однако уровень летальности от ГК существенно не изменился [7].

Ученые из Саудовской Аравии провели исследование в университетский больнице, по данным которого госпитальная смертность от UGIB составила 4,4 %. При этом по крайней мере одно значимое сопутствующее заболевание было выявлено у 88,2 % пациентов, в то время как у 20,7 % в анамнезе уже был эпизод UGIB. При этом частота рецидива кровотечения (РК) после проведенного лечения составила 8,9 % [8].

По результатам проведенного в 2015 г. исследования в США частота наблюдений ГК была на уровне 78 на 100 тыс населения [9]. По данным других исследователей из США, частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ в 2022 г. оценивалась в 80–150 случаев на 100 тыс. населения в год [10]. Еще более внушительные показатели частоты UGIB (95–160 случаев на 100 тыс. населения в год) представлены исследователями из Греции [11].

Вместе с тем ученые из Исландии на основе данных своего исследования утверждают, что в западном мире в ближайшем будущем количество наблюдений ГК ожидаемо увеличится [12].

Сотрудники отделения внутренней медицины военного госпиталя Габона (Африка), имеющие опыт лечения 92 случаев ГК, пришли к следующим выводам. Частота ГК в отделении составила 8,2 % среди всех наблюдений ургентной абдоминальной патологии. Чаще всего ГК фиксировали у взрослых в возрасте 30–40 лет и 50–60 лет в основном у мужчин (74 %). Эрозивно-язвенные поражения (65,2 %) были основными причинами кровотечений, за которыми следовало варикозное расширение вен пищевода (15,2 %) [13].

В исследовании I. M. Alruzug и соавторов [14] были установлены следующие причины ГК: большинство UGIB были выявлены из группы неварикозных геморрагий (80,5 %), а варикозное расширение вен пищевода стало причиной кровотечений в 13,1 %. Остановить кровотечение с помощью эндоскопических методов гемостаза авторам удалось в 93,6 % случаев. При этом наиболее частым источником кровотечения были эрозивные поражения гастродуоденальной области (23,8 %), что коррелирует с данными африканских исследователей. Также самыми значимыми причинами геморрагии по частоте встречаемости были язвы двенадцатиперстной кишки (23,5 %), рефлюкс-эзофагит (16,0 %), варикозное расширение вен пищевода (12,1 %) и язва желудка (10,8 %).

F. Krawiec и соавторы в своем исследовании [15] приводят схожие данные: 78 % причин желудочно-кишечных кровотечения были выявлены в верхних отделах ЖКТ. При этом диагностическая эндоскопия позволила в 71 % случаев выявить язву двенадцатиперстной кишки в качестве источника кровотечения.

В противовес этим мнениям отечественные ученые свидетельствуют о язвенном источнике ГК лишь в 10–15 % случаев [16].

Неутешительным остается уровень послеоперационной летальности, которая в случае ГК достигает 35 %. Общеизвестно, что на летальность непосредственное влияние оказывает рецидив кровотечения, который Ш. В. Ти-

мербулатов и М. В. Валеев [4] и А. Т. Джумабеков и соавторы [5] отмечают в 5–15 % случаев.

Аналогичные данные немногим ранее были предоставлены С. Н. Потахиным и соавторами [17]. Учеными отмечено, что, несмотря на серьезные изменения в подходах к лечебной тактике, достигнутые успехи консервативного лечения и снижение хирургической активности путем внедрения эндоскопических методов гемостаза, летальность при ГК остается на стабильно высоком уровне (до 16 %), а частота рецидивов геморрагии при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях колеблется от 5,7 до 15 %.

Вместе с тем B. Katschinski и соавторы еще в 1994 г. при наблюдении 2217 пациентов с ГК пришли к выводу о самых внушительных цифрах летальности пациентов с данной патологией именно у лиц, перенесших РК, а также у больных в возрастной группе старше 65 лет [18].

Подтверждает данные о том, что среди пациентов с ГК крайне высокая летальность отмечена у больных при рецидиве геморрагии, исследование G. E. Samoilenko и соавторов [19]. Так, среди 1323 пациентов, включенных в исследование, общая летальность составила 5,9 % (n = 78), их них на долю умерших при РК выпало 44,2 % (n = 34).

По данным главного хирурга Департамента здравоохранения г. Москвы послеоперационная летальность при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях в 2011 г. составила 17,6 % с разбросом показателя в разных клиниках столичного региона от 5,9 до 33,5 %. Наибольшая летальность отмечена в случае РК (39–50 %) [20].

Проследив результаты лечения 895 пациентов с ГК, В. А. Ступин и соавторы [21] опубликовали данные о доли летальности больных от повторной геморрагии в 28,6 % наблюдений.

По сведениям голландских исследователей, повторное кровотечение из верхних отделов ЖКТ наблюдают в 7–16 % случаев (чаще на фоне варикозного расширения вен пищевода и язвенной болезни). При этом летальность при РК составляет до 14 % и остается неизменной на протяжении многих лет [22].

Таким образом, данные современных исследователей, касающиеся превалирующего источника кровотечений из верхних отделов пищеварительной трубки, разнятся в достаточно широких пределах. Однако остается неизменным мнение о высокой частоте встречаемости, большом количестве повторных кровотечений и значимой летальности (в основном при рецидивном характере кровотечения) среди пациентов от различных причин геморрагии из верхних отделов ЖКТ.

Проблемы ранней диагностики РК из верхних отделов ЖКТ

Представленные выше данные о весомой частоте рецидива при язвенных ГК предполагают необходимость широкого использования методов ранней диагностики повторного кровотечения или же моделей прогнозирования РК, однако в большинстве работ данному направлению уделяется недостаточное внимание.

Так, из различных описанных в доступной литературе моделей оценки риска РК можно выделить три основные группы:

– модели прогнозирования риска повторной геморрагии, основанные на оценке исключительно клинических данных;

– модели оценки риска РК на основе эндоскопических признаков;

– шкалы прогнозирования РК, включающие оценку клинических и эндоскопических параметров.

Традиционно в качестве ранних диагностических симптомов РК рутинно применяют динамический контроль клинических и лабораторных показателей: появление рвоты с примесью крови, возникновение мелены, нарастающую гиповолемию, тахикардию, тахипное и др., а также снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови [23]. Однако, например, такой яркий симптом ГК, как мелена, возникает только спустя 8 ч с момента начала кровотечения [24]. Таким образом, из-за названных клинических особенностей мелену нельзя рассматривать в качестве раннего диагностического критерия ГК, в том числе повторного.

Поздняя диагностика ГК на основании только клинических показателей происходит не только по «врачебной вине», в ней зачастую виноваты и сами пациенты. Так, опрос F. Gundling и соавторов [25] показал следующие результаты: 417 пациентов с высоким риском ГК только 71 % опрошенных вызвали бы врача скорой помощи, если бы у них возникла рвота с кровью; 51 % – обратились бы к врачу в случае рвоты «кофейной гущей»; 32 % – осуществили бы вызов скорой медицинской помощи, если бы у них был черный стул; 25 % – полагали, что срочная медицинская помощь необходима при любом из трех перечисленных клинических симптомов. Таким образом, по результатам проведенного исследования можно судить о низкой информированности населения об особенностях клинической картины при желудочно-кишечных кровотечениях, а возможно, о низкой приверженности пациентов к лечению.

Однако по сей день для выявления РК большинство хирургов действительно используют лишь вновь возникшие клинические симптомы геморрагии. Несомненно, данный подход ведет к поздней диагностике и, соответственно, нарастающей кровопотере и прогрессивному ухудшению состояния пациента. Так как сам факт РК является моментом, который определяет дальнейшую тактику ведения пациента (экстренная операция или эндоскопический гемостаз), то сроки эффективного лечения удлиняются, а состояние больного при этом усугубляется продолжающейся кровопотерей [26].

Для оценки риска РК только по эндоскопическим данным некоторыми авторами используется классификация эндоскопических признаков язвенного ГК по Forrest (1974) [27]. Данная классификация много раз совершенствовалась другими авторами и в настоящее время выглядит следующим образом:

I. Продолжающееся кровотечение:

IA – струйное, пульсирующее, артериальное кровотечение;

IB – венозное, вялое просачивание крови;

II. Остановившееся кровотечение:

IIA – видимый «тромбированный сосуд» (красный, черный, белый, диаметром <2 мм);

IIB – фиксированный тромб или сгусток (красный, черный, белый, диаметром >2 мм);

IIC – мелкие тромбированные сосуды, петехии (черные точки, черное пятно).

III. Отсутствует кровотечение: дефект под фибрином.

Также выделяют подгруппу Forrest Ix, при которой у пациента при выполнении эндоскопического исследования обнаружен закрывающий полностью кровоточащий субстрат сгусток (не смещаемый, несмотря на активную водную ирригацию или механическое удаление) с истечением из-под него свежей крови [27, 28].

При определении риска РК на основании классификации по Forrest высокий риск повторной геморрагии существует при эндоскопической картине Forrest IA и IB (после эндогемостаза), а также IIA и IIB. При этом после успешной попытки эндоскопической остановки продолжающегося кровотечения и при наличии тромбированного сосуда риск РК очень высок, что требует выполнения динамической (порой неоднократной) эндоскопии. Поражения по Forrest низкого риска РК включают IIC и III. Однако при использовании данной модели прогнозирования РК не удается определить активность кровотечения и соответственно точно предсказать риск его возобновления. Среди пациентов, соответствующих типам по классификации Forrest IA, IB (перенесших эндогемостаз), IIA и IIB, выявлены больные с относительно низким (5–10 %) риском РК. Также многие исследователи считают, что только привнесение клинических данных в эндоскопическую оценку риска РК позволяет более надежно прогнозировать повторную геморрагию [29, 30].

Общепринятым при подозрении на кровотечение из верхних отделов ЖКТ является применение экстренной видеоэзофагогастродуоденоскопии. Но все же до сих пор ведутся дискуссии о сроках выполнения процедуры. При этом отмечено, что летальность у больных с ГК наиболее высокая, если эндоскопия не была выполнена в первые 24 ч после госпитализации [31]. Однако существует мнение, что эндоскопическое исследование, выполняемое в первые 12 ч, не снижает уровень летальности пациентов с ГК, не коррелирует с необходимостью хирургического вмешательства, а также с объемом необходимой для конкретного больного трансфузии с целью восполнения кровопотери [32].

Также S. H. Cho и соавторы [33] отметили положительный эффект срочной эндоскопии у пациентов с ГК (в первые 6 ч госпитализации) при сравнении с отсроченной процедурой с показателями летальности 1,6 % против 3,8 % в сравниваемых группах больных. Однако, несмотря на крайне низкую летальность пациентов, в группе больных (n = 571), подвергшихся срочной эндоскопии, повторное кровотечение было отмечено в 10,4 % случаев.

Некоторые хирурги рекомендуют применение эзофагогастродуоденоскопии «второго взгляда», выполняемой спустя 1–2 сут после начала всестороннего гемостатического лечения. По анализу S. El. Ouali и соавторов [34] при повторной эндоскопии снижается вероятность возникновения РК ввиду возможности применения профилактических эндоскопических методик. Вместе с тем следует отметить, что применение методики «второго взгляда» в настоящее время спорно из-за отсутствия большого количества наблюдений и ввиду больших экономических затрат на выполнение процедуры [35].

Попыткой конкретизации термина «высокий риск РК» было проведенное В. И. Никольским и соавторами [36] исследование. В ходе научной работы учеными были выделены следующие факторы риска РК у больных с острыми гастродуоденальными язвами, а также выявлены значения риска РК после самопроизвольной (Forrest II/III) либо эндоскопической его остановки:

– при диаметре язвы более 8 мм абсолютный риск РК резко возрастает почти в 4 раза и составляет 12,2 %;

– при множественном язвенном поражении риск РК на 15,5 % больше, чем таковой у пациентов с одиночными язвами ($p < 0,05$);

– при локализации язвы в области «сосудистой дорожки» желудка (зоне желудка шириной до 2 см по передней и по задней его стенкам параллельно малой кривизне в 3–4 см от нее) или на задней стенке двенадцатиперстной кишки абсолютный риск РК на 17 % больше, чем у больных с прочим расположением язвенного дефекта ($p < 0,05$);

– при интрагастральном pH <4 абсолютный риск РК на 59,3 % больше, чем у больных с кислотностью желудочного содержимого >4 ($p < 0,05$).

Также авторами было установлено, что при наличии сочетания у одного пациента более двух вышеназванных факторов риска РК из острых гастродуоденальных язв вероятность развития повторной геморрагии резко возрастает – с 2,1 до 26,7 % ($p < 0,05$) [36].

В целях создания единой тактики ведения пациентов с UGIB были разработаны шкалы для оценки риска повторного кровотечения и прогнозирования сроков оперативного вмешательства. Они в основном опираются на клинико-лабораторные данные и на эндоскопическую картину при ГК. Наиболее часто в современной клинической практике применяют шкалы Рокола, Глазго-Блатчфорда, а также AIMS65. Шкала Рокола включает оценку показателей возраста, наличия и тяжести шока, наличия сопутствующей патологии, эндоскопическую картину, а также анализ этиологии кровотечения и учет признаков состоявшейся геморрагии. Шкала Глазго-Блатчфорда оценивает уровень мочевины крови, значения гемоглобина с учетом пола пациента, показатель систолического артериального давления, а также некоторые другие клинические признаки. Аббревиатура шкалы AIMS65 расшифровывается включенными для оценки риска РК показателями: A – альбумин крови, I – индекс международного нормализованного отношения (МНО), M – психический статус, S – систолическое артериальное давление, возраст (дополнительные баллы добавляются при возрасте пациента старше 65 лет) [37].

Использование всех перечисленных оценочных шкал является эффективным инструментом для определения необходимости госпитализации (в том числе в отделение реанимации) пациента и применения других диагностических и лечебных процедур. Также использование данных оценочных методик предполагает прогнозирование вероятности летального исхода и риска РК. В последнее время исследователями отмечено, что эффективность шкалы AIMS65 у пациентов с UGIB была сопоставима с системами оценки Глазго-Блэтчфорда или Рокола при прогнозировании летального исхода и риска повторного кровотечения. А поскольку AIMS65 является более простой и легко рассчитываемой системой, она рекомендуется при использовании в повседневной клинической практике. Вместе с тем, поскольку пациентам с ГК показано оказание медицинской помощи в экстренном порядке, дефицит времени не всегда позволяет применить эти шкалы на практике [38, 39].

Несмотря на все усилия, направленные на усовершенствование существующих и разработку новых моделей оценки риска РК из источника в

верхних отделах ЖКТ, по заявлениям современных исследователей, ни одна оценочная система не может удовлетворительно предсказать повторное кровотечение у всех пациентов с UGIB из-за индивидуальных особенностей чувствительности и специфичности каждой методики при различных морфологических субстратах источника кровотечения [40].

Локальные методы диагностики РК из верхних отделов ЖКТ

Попыткой выхода из порочного круга неудовлетворенности существующими моделями прогнозирования риска РК из верхних отделов пищеварительного тракта стали предложения по применению локальных способов определения повторной геморрагии.

Одной из первых предложенных методик диагностики РК из источника в верхнем отделе ЖКТ было использование назогастрального зонда. Недостатком способа является поздняя диагностика РК (как правило, выделение крови по наружной части зонда визуализируется лишь при объеме крови в желудке более 500 мл [41].

К локальным методам диагностики РК можно отнести и фиброгастродуоденоскопию, в основе которой лежит принцип передачи света по оптическому волокну. Однако повторное кровотечение повсеместно диагностируют на основании вновь возникающих и/или усугубляющихся клинических признаков ГК, и только потом подтверждают при выполнении эндоскопии. Таким образом, между клиническими изменениями и верификацией геморрагии проходит определенное время, что влечет за собой усугубление кровопотери [42]. Таким образом, не обладая возможностью постоянного мониторинга просвета ЖКТ на предмет возобновления геморрагии, данная методика не может быть отнесена в разряд экспресс-методов диагностики рецидива ГК. В противовес этому утверждению в Корее было разработано одноразовое устройство для эндоскопии, состоящее из оптического зонда (устанавливаемого в просвет желудка или двенадцатиперстной кишки сроком до нескольких суток) диаметром 6 мм, блока управления и монитора. Эндоскопия в таком исполнении может быть использована для мониторинга внутрипросветной среды ЖКТ на предмет появления крови при РК. Однако свидетельств широкого применения данного устройства не найдено [43].

Новейшей диагностической комбинацией для локального мониторинга гемостаза в реальном времени стало использование тонких эндоскопов и разработанного программного обеспечения для android-устройств, соединяемых по беспроводной сети. Методика основана на взаимодействии библиотеки «компьютерного зрения», позволяющей отличать на фотографиях сгустки крови от участков с неизмененной слизистой оболочкой. При выявлении крови программа отправляет SMS-сообщение на смартфон дежурного эндоскописта, что помогает в кратчайшие сроки подтвердить или опровергнуть РК с помощью гастродуоденоскопии в «ручном режиме» [44].

Еще одной попыткой создания методики ранней диагностики повторной геморрагии было предложенное С. В. Капраловым и соавторами [45] устройство «Зонд-детектор для ранней диагностики рецидива желудочно-кишечного кровотечения», устанавливаемое пациенту с риском РК по типу назогастрального зонда. Данное устройство, оснащенное световой и звуковой сигнализацией, содержит назогастральный зонд, снабженный отражающим

зеркалом на рабочем торце и два световода, расположенных в просвете зонда. Принцип действия устройства основан на непрозрачности для лазерного луча крови, находящейся непосредственно в просвете органов. Безусловным достоинством предлагаемого устройства является возможность ранней диагностики РК, так как датчик сигнализирует о РК даже при появлении в просвете полого органа минимального количества крови (до 1 мл) в условиях постоянного мониторинга.

Однако в 2016 г. А.В. Беликов и соавторы [46] выявили недостатки вышеописанного изобретения:

1) возможность блокировки рабочей камеры зонда сгустком крови, что требует внешнего вмешательства для более точного установления диагноза;

2) отсутствие возможности визуального контроля содержимого желудка в момент срабатывания зонда-детектора, что в некоторых случаях может привести к ложноположительной оценке РК.

В свою очередь авторы постарались усовершенствовать существующий зонд-детектор, снабдив его аспирационно-насосным блоком для промывания рабочих каналов устройства и аспирации желудочного содержимого (с возможностью анализа аспирата из рабочей камеры зонда). Таким образом, в предложенном авторами изобретении была решена проблема блокировки рабочей камеры зонда сгустком крови и стал возможен визуальный контроль аспирируемого содержимого желудка [46].

А. А. Жуком [43] выполнена клиническая апробация подобного устройства у пациентов при предрецидивном синдроме и после успешного первичного эндогемостаза при продолжающемся кровотечении. В процессе мониторинга устройство сработало в 12 из 98 случаев. После экстренной эндоскопии у 8 пациентов из этой группы был подтвержден факт РК, выявленный в ранний срок от момента его возникновения при нормальных показателях гемодинамики и отсутствии клиники кровотечения у 6 пациентов. У 2 пациентов была зафиксирована умеренная тахикардия без снижения показателей артериального давления. Автор отмечает, что ни у одного из 12 больных не было зафиксировано выделения крови по назогастральному зонду. При этом во время эндоскопии в желудке отметили наличие минимального объема крови (10–20 мл).

Возможность применения импедансометрии в качестве контроля динамики желудочного содержимого у больных язвенными кровотечениями высказана С. Н. Потахиным и соавторами в 2011 г. По мнению авторов, результаты изменений внутрижелудочного импеданса позволяют судить о концентрации ионов водорода в реальном времени и соответственно о появлении крови в содержимом желудка [47]. Однако широкого применения предложенная методика ранней диагностики РК на основе импедансометрии для пациентов с ГК не нашла.

При отсутствии прочих возможностей диагностики или неэффективности доступных методик верификации источника кровотечения (в том числе рецидивного) из просвета ЖКТ иногда прибегают к капсульной эндоскопии. Так, Е. Э. Владимировой с соавторами [48] при проведении капсульных исследований в некоторых случаях у пациентов были обнаружены скрытые источники кровотечения слизистой ЖКТ. Вместе с тем капсульную диагностику, учитывая специфику проведения методики (внушительное время на проведение исследования и интерпретацию результатов), к методам экспресс-

диагностики РК из верхнего отдела ЖКТ отнести невозможно. Свидетельств повсеместного внедрения капсульной визуализации при внутрипросветных кровотечениях (в том числе РК) из слизистой ЖКТ не найдено.

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных до настоящего момента исследований по различным вопросам кровотечений из верхнего отдела пищеварительной трубки, результаты лечения пациентов с ГК не могут считаться удовлетворительными. Высокая частота встречаемости, большое количество повторных кровотечений и значимая летальность побуждают ученых к проведению новых исследований в данной области. Наибольшая летальность пациентов при язвенной геморрагии из слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки отмечена на высоте рецидивного кровотечения. В этой связи предложено множество моделей оценки риска повторного кровотечения (основанных на интерпретации клинических данных, эндоскопических признаков, а также их сочетания). Однако ни одна из существующих на данное время методик оценки риска РК не имеет удовлетворительную чувствительность и специфичность, а следовательно, не может достоверно предположить повторное кровотечение у всех пациентов из-за индивидуальных особенностей каждого способа при различных морфологических субстратах источника геморрагии.

Среди всех существующих вариантов диагностики повторной геморрагии из верхних отделов ЖКТ обособленно стоят локальные способы определения РК. Несмотря на достаточное количество предложенных методов, требованиям высокой скорости диагностики и технической простоты применения отвечают не многие. Вместе с тем данных о широком внедрении в клиническую практику какой-либо из предложенных диагностических систем не найдено.

Данное обстоятельство ставит перед учеными задачи создания высокоэффективной методики локальной диагностики рецидива геморрагиии из слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительной трубки, а также разработки воспроизводимого на практике алгоритма применения данной системы диагностики у пациентов с различными вариантами морфологического субстрата источника кровотечения.

Список литературы

1. Gunjan D., Sharma V., Rana S. S., Bhasin D. K. Small bowel bleeding: a comprehensive review // Gastroenterology Report (Oxf). 2014. Vol. 2 (4). P. 262–75. doi: 10.1093/gastro/gou025
2. Zia Ziabari S. M., Rimaz S., Shafaghi A., Shakiba M., Pourkazemi Z., Karimzadeh E., Amoukhteh M. Blood Urea Nitrogen to Creatinine ratio in Differentiation of Upper and Lower Gastrointestinal Bleedings; a Diagnostic Accuracy Study // Archives of Academic Emergency Medicine. 2019. Vol. 7 (1). P. e30.
3. Machlab S., García-Iglesias P., Martínez-Bauer E., Campo R., Calvet X., Brullet E. Diagnostic utility of nasogastric tube aspiration and the ratio of blood urea nitrogen to creatinine for distinguishing upper and lower gastrointestinal tract bleeding // Emergencias. 2018. Vol. 30 (6). P. 419–423.
4. Тимербулатов Ш. В., Валеев М. В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Стратификация риска развития неблагоприятных исходов // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 6. С. 5–11. doi: 10.17116/endoskop2019250615

5. Джумабеков А. Т., Каштаев Р. Е., Жарменов С. М., Жанбырбаев С. Ж., Артыкбаев А. Ж., Кемелханов Н. Т. Особенность хирургического лечения гастродуоденальных кровотечений // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. № 3. С. 215–223.
6. Hreinsson J. P., Kalaitzakis E., Gudmundsson S., Björnsson E. S. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2014. Vol. 48 (4). P. 439–47. doi: 10.3109/00365521.2012.763174
7. Danış N., Tekin F., Akarca U. S., Ünal N. G., Işık Erdoğan E., Akat K., Demirkoparan Ü., Karasu Z., Turan İ., Oruç N., Aydın A., Ersöz G., Vardar R., Özütemiz Ö., Günşar F. Changing patterns of upper gastrointestinal bleeding over 23 years in Turkey // Turkish Journal of Gastroenterology. 2019. Vol 30 (10). P. 877–882. doi: 10.5152/tjg.2019.19239
8. Almadi M. A., Almutairdi A., Alruzug I. M., Aldarsouny T. A., Semaan T., Aldaher M. K., AlMustafa A., Azzam N., Batwa F., Albawardy B., Aljebreen A. Upper gastrointestinal bleeding: Causes and patient outcomes // Saudi Journal of Gastroenterology. 2021. Vol. 27 (1). P. 20–27. doi: 10.4103/sjg.SJG_297_20
9. Abougergi M. S., Travis A. C., Saltzman J. R. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis // Gastrointestinal Endoscopy. 2015. Vol. 81 (4). P. 882–888. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.027
10. Antunes C., Copelin II E. L. Upper Gastrointestinal Bleeding // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470300/
11. Paspatis G. A., Konstantinidis K., Chalkiadakis I., Tribonias G., Chlouverakis G., Roussomoustakaki M. Changing trends in acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece: a population-based study // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2012. Vol. 24 (1). P. 102–103. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834c3a02
12. Hreinsson J. P., Bjornsson E. S. Gastrointestinal bleeding in Iceland and in broader terms – a review // Laeknabladid. 2019. Vol. 105 (12). P. 563–569. doi: 10.17992/lbl.2019.12.262 [Article in Icelandic].
13. Gaudong Mbethe G. L., Mounguengui D., Ondounda M., Magne C., Bignoumbra R., Ntsoumou S., Moussavou Kombila J. B., Nzenze J. R. Profil épidémiologique des hémorragies digestives hautes au Gabon. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding in Gabon // Med Sante Trop. 2014. Vol. 24 (4). P. 441–3. doi: 10.1684/mst.2014.0376 [Article in French].
14. Alruzug I. M., Aldarsouny T. A., Semaan T., Aldaher M. K., AlMustafa A., Azzam N., Aljebreen A., Almadi M. A. Time trends of causes of upper gastrointestinal bleeding and endoscopic findings // Saudi Journal of Gastroenterology. 2021. Vol. 27 (1). P. 28–34. doi: 10.4103/sjg.SJG_378_20
15. Krawiec F., Maitland A., Duan Q., Faris P., Belletrutti P. J., Kent W. D. T. Duodenal ulcers are a major cause of gastrointestinal bleeding after cardiac surgery // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017. Vol. 154 (1). P. 181–188. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.012
16. Хунафин С. Н., Федоров С. В., Петров Ю. В., Власов А. Ф., Загретдинов А. Ш. Гастродуоденальные язвенные кровотечения // Пермский медицинский журнал. 2014. № 5. С. 17–21.
17. Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г., Климашевич В. Ю., Беликов А. В., Зевякина В. А. Современное состояние проблемы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. № 1. С. 132–138.
18. Katschinski B., Logan R., Davies J., Faulkner G., Pearson J., Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding // Digestive Diseases and Sciences. 1994. Vol. 39 (4). P. 706–712. doi: 10.1007/BF02087411

19. Samoilenko G. E., Zharikov S. O., Klimanskyi R. P. The Causes of Adverse Treatment Results and the Ways of their Elimination in Bleeding from Chronic Gastroduodenal Ulcers // Wiad Lek. 2020. Vol. 73 (9-2). P. 1957–1961.
20. Шапкин Ю. Г., Беликов А. В., Потахин С. Н., Капралов С. В. К вопросу о ранней диагностике рецидивного язвенного гастродуоденального кровотечения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. № 2. С. 76–79.
21. Ступин В. А., Баглаенко М. В., Кан Ю., Силуянов С. В., Транин Р. Ю., Ардабацкий Л. А., Соколова Р. С., Мартиросов А. В. Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. Журнал им. Н. Н. Пирогова. 2013. № 5. С. 31–35.
22. van Leerdam M. E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2008. Vol. 22 (2). P. 209–224. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.011
23. Guglielmi A., Ruzzenente A., Sandri M., Kind R., Lombardo F., Rodella L., Catalano F., de Manzoni G., Cordiano C. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer // Endoscopy. 2002. Vol. 34. P. 778–786.
24. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) : руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-медиа, 2008. 348 с.
25. Gundling F., Harms R. T., Schiefke I., Schepp W., Mössner J., Teich N. Self assessment of warning symptoms in upper gastrointestinal bleeding // Deutsches Ärzteblatt International. 2008. Vol. 105 (5). P. 73–77. doi: 10.3238/arztebl.2008.0073
26. Шапкин Ю. Г., Беликов А. В., Климашевич В. Ю. Ранняя диагностика рецидива кровотечения из гастродуоденальной язвы. Саратов : Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, 2016. 156 с.
27. Forrest J. A. H., Finlayson N. D. C., Shearman D. J. C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // The Lancet. 1974. Vol. 304 (7877). P. 394–397.
28. Никишаев В. И. Классификация эндоскопических признаков кровотечения, история создания, определение терминов // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. 2011. Т. 15, № 2. С. 17–28.
29. Коровин А. Я., Маскин С. С., Туркин Д. В., Павлов А. В., Климович И. Н., Абрамов П. В. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: оценка выбора методов гемостаза и прогнозирование риска рецидива кровотечения // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2017. № 1. С. 41–45.
30. Monteiro S., Gonçalves T. C., Magalhães J., Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? // World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. 2016. Vol. 7 (1). P. 86–96. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.86
31. Wysocki J. D., Srivastav S., Winstead N. S. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage // Aliment Pharmacol Ther. 2012. Vol. 36 (1). P. 30–36. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05129.x
32. Tsoi K. K., Ma T. K., Sung J. J. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2009. Vol. 6 (8). P. 463–469. doi: 10.1038/nrgastro.2009.108
33. Cho S. H., Lee Y. S., Kim Y. J., Sohn C. H., Ahn S., Seo D. W., Kim W. Y., Lee J. H., Lim K. S. Outcomes and Role of Urgent Endoscopy in High-Risk Patients With Acute Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018. Vol. 16 (3). P. 370–377. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.029
34. El Ouali S., Barkun A. N., Wyse J., Romagnuolo J., Sung J. J., Gralnek I. M., Bardou M., Martel M. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis // Gastrointestinal Endoscopy. 2012. Vol. 76 (2). P. 283–292. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.441
35. Imperiale T. F., Kong N. Second-look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision-effectiveness and cost-effectiveness analysis // Journal of Clinical Gastroenterology. 2012. Vol. 46 (9). P. 71–75. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182410351

36. Никольский В. И., Сергацкий К. И., Климашевич А. В. Современный подход к медикаментозной профилактике рецидива кровотечения из острых гастродуоденальных язв // Украинский Журнал Хирургии. Донецк. 2011. № 2 (11). С. 182–183.
37. Kim J. S., Kim B. W., Kim D. H., Park C. H., Lee H., Joo M. K., Jung D. H., Chung J. W., Choi H. S., Baik G. H., Lee J. H., Song K. Y., Hur S. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Gut Liver. 2020. Vol. 14 (5). P. 560–570. doi: 10.5009/gnl20154
38. Wang C. Y., Qin J., Wang J., Sun C. Y., Cao T., Zhu D. D. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding // World Journal of Gastroenterology. 2013. Vol. 19 (22). P. 3466–3472. doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3466
39. Kim M. S., Choi J., Shin W. C. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding // BMC Gastroenterol. 2019. Vol. 19 (1). P. 136. doi: 10.1186/s12876-019-1051-8
40. Chang A., Ouejiaraphant C., Akarapatima K., Rattanasupa A., Prachayakul V. Prospective Comparison of the AIMS65 Score, Glasgow-Blatchford Score, and Rockall Score for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Clinical Endoscopy. 2021. Vol. 54 (2). P. 211–221. doi: 10.5946/ce.2020.068
41. Розанов Б. С. Желудочные кровотечения и их хирургическое лечение. М. : Медгиз, 1960. 289 с.
42. Савельев В. С., Исаков Ю. Ф., Лопаткин Н. А. [и др.]. Руководство по клинической эндоскопии. М. : Медицина, 1985. 544 с.
43. Жук А. А. Мониторинг локального гемостаза в гастродуоденальной язве // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2020. Т. 10, № 2. С. 75.
44. Жусупов С. Ю., Гурьянова Е. В., Ашевский В. В. Мониторинг локального гемостаза в гастродуоденальной // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2021. Т. 11, № 4. С. 92.
45. Патент № 38564 Российская Федерация, МПК A61B 1/06 (2000.01). Зонд-детектор ранней диагностики рецидива желудочно-кишечного кровотечения / Капралов С. В., Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Беликов А. В. ; № 2004102841/20 : заявл. 02.02.2004 : опубл. 07.10.2004.
46. Патент 163693 U1 Российская Федерация, МПК A61B 1/06. Устройство для ранней диагностики рецидива желудочно-кишечного кровотечения / Беликов А. В., Шапкин Ю. Г., Капралов С. В. ; № 2015155704/14 : заявл. 25.12.2015 : опубл. 10.08.2016.
47. Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г., Решетов П. В., Капралов С. В., Беликов А. В. Мониторинг желудочной секреции и ранняя диагностика рецидива кровотечения при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 957–962.
48. Владимирова Е. Э., Быстровская Е. В., Шишин К. В. Роль капсульной эндоскопии в диагностике желудочно-кишечных кровотечений неясной этиологии // Московский хирургический журнал. 2018. № 3 (61). С. 132–133.

References

1. Gunjan D., Sharma V., Rana S.S., Bhasin D.K. Small bowel bleeding: a comprehensive review. *Gastroenterology Report (Oxf)*. 2014;2(4):262–75. doi: 10.1093/gastro/gou025
2. Zia Ziabari S.M., Rimaz S., Shafaghi A., Shakiba M., Pourkazemi Z., Karimzadeh E., Amoukhteh M. Blood Urea Nitrogen to Creatinine ratio in Differentiation of Upper and Lower Gastrointestinal Bleedings; a Diagnostic Accuracy Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2019;7(1):e30.
3. Machlab S., García-Iglesias P., Martínez-Bauer E., Campo R., Calvet X., Brullet E. Diagnostic utility of nasogastric tube aspiration and the ratio of blood urea nitrogen to cre-

atinine for distinguishing upper and lower gastrointestinal tract bleeding. *Emergencias*. 2018;30(6):419–423.
4. Timerbulatov Sh.V., Valeev M.V. Ulcerative gastroduodenal bleeding. Stratification of the risk of developing adverse outcomes. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic surgery*. 2019;25(6):5–11. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop2019250615
5. Dzhumabekov A.T., Kashtaev R.E., Zharmenov S.M., Zhanbyrbaev S.Zh., Artykbaev A.Zh., Kemelkhanov N.T. A feature of surgical treatment of gastroduodenal bleeding. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2021;(3):215–223. (In Russ.)
6. Hreinsson J.P., Kalaitzakis E., Gudmundsson S., Björnsson E.S. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;48(4):439–47. doi: 10.3109/00365521.2012.763174
7. Danış N., Tekin F., Akarca U.S., Ünal N.G., Işık Erdoğan E., Akat K., Demirkoparan Ü., Karasu Z., Turan İ., Oruç N., Aydın A., Ersöz G., Vardar R., Özütemiz Ö., Günşar F. Changing patterns of upper gastrointestinal bleeding over 23 years in Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(10):877–882. doi: 10.5152/tjg.2019.19239
8. Almadi M.A., Almutairdi A., Alruzug I.M., Aldarsouny T.A., Semaan T., Aldaher M.K., AlMustafa A., Azzam N., Batwa F., Albawardy B., Aljebreen A. Upper gastrointestinal bleeding: Causes and patient outcomes. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2021;27(1):20–27. doi: 10.4103/sjg.SJG_297_20
9. Abougergi M.S., Travis A.C., Saltzman J.R. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(4):882–888. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.027
10. Antunes C., Copelin II E.L. Upper Gastrointestinal Bleeding. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470300/
11. Paspatis G.A., Konstantinidis K., Chalkiadakis I., Tribonias G., Chlouverakis G., Roussomoustakaki M. Changing trends in acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece: a population-based study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;24(1):102–103. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834c3a02
12. Hreinsson J.P., Bjornsson E.S. Gastrointestinal bleeding in Iceland and in broader terms – a review. *Laeknabladid*. 2019;105(12):563–569. doi: 10.17992/lbl.2019.12.262 [Article in Icelandic].
13. Gaudong Mbethe G.L., Mounguengui D., Ondounda M., Magne C., Bignoumbra R., Ntsoumou S., Moussavou Kombila J.B., Nzenze J.R. Profil épidémiologique des hémorragies digestives hautes au Gabon. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding in Gabon. *Med Sante Trop*. 2014;24(4):441–3. doi: 10.1684/mst.2014.0376 [Article in French].
14. Alruzug I.M., Aldarsouny T.A., Semaan T., Aldaher M.K., AlMustafa A., Azzam N., Aljebreen A., Almadi M.A. Time trends of causes of upper gastrointestinal bleeding and endoscopic findings. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2021;27(1):28–34. doi: 10.4103/sjg.SJG_378_20
15. Krawiec F., Maitland A., Duan Q., Faris P., Belletrutti P.J., Kent W.D.T. Duodenal ulcers are a major cause of gastrointestinal bleeding after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;154(1):181–188. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.012
16. Khunafin S.N., Fedorov S.V., Petrov Yu.V., Vlasov A.F., Zagretdinov A.Sh. Gastroduodenal ulcer bleeding. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2014;(5):17–21. (In Russ.)
17. Potakhin S.N., Shapkin Yu.G., Klimashevich V.Yu., Belikov A.V., Zevyakina V.A. The current state of the problem of treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientificand medical journal*. 2014;(1):132–138. (In Russ.)

18. Katschinski B., Logan R., Davies J., Faulkner G., Pearson J., Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Digestive Diseases and Sciences*. 1994;39(4):706–712. doi: 10.1007/BF02087411
19. Samoilenko G.E., Zharikov S.O., Klimanskyi R.P. The Causes of Adverse Treatment Results and the Ways of their Elimination in Bleeding from Chronic Gastroduodenal Ulcers. *Wiad Lek*. 2020;73(9-2):1957–1961.
20. Shapkin Yu.G., Belikov A.V., Potakhin S.N., Kapralov S.V. To the question of early diagnosis of relapse of gastroduodenal bleeding. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences*. 2011;(2):76–79. (In Russ.)
21. Stupin V.A., Baglaenko M.V., Kan Yu., Siluyanov S.V., Tranin R.Yu., Ardabatskiy L.A., Sokolova R.S., Martirosov A.V. The structure of mortality with ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.N. Pirogova = Surgery. Journal named after N.N. Pirogov*. 2013;(5):31–35. (In Russ.)
22. van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008;22(2):209–224. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.011
23. Guglielmi A., Ruzzenente A., Sandri M., Kind R., Lombardo F., Rodella L., Catalano F., de Manzoni G., Cordiano C. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscop*y. 2002;34:778–786.
24. Gostishchev V.K., Evseev M.A. *Gastroduodenal'nye krovotecheniya yazvennoy etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie): rukovodstvo dlya vrachey = Gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology (pathogenesis, diagnosis, treatment): Guide to doctors.* Moscow: GEOTAR-media, 2008:348. (In Russ.)
25. Gundling F., Harms R.T., Schiefke I., Schepp W., Mössner J., Teich N. Self assessment of warning symptoms in upper gastrointestinal bleeding. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008;105(5):73–77. doi: 10.3238/arztebl.2008.0073
26. Shapkin Yu.G., Belikov A.V., Klimashevich V.Yu. *Rannyaya diagnostika retsidiva krovotecheniya iz gastroduodenal'noy yazvy = Early diagnosis of relapse of gastroduodenal ulcer*. Saratov: Saratovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni V.I. Razumovskogo, 2016:156. (In Russ.)
27. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Shearman D.J.C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *The Lancet*. 1974;304(7877):394–397.
28. Nikishaev V.I. Classification of endoscopic signs of bleeding, history of creation, determination of terms. *Ukrainskiy zhurnal maloinvazivnoy i en-doskopicheskoy khirurgii = Ukrainian journal of minimally invasive and endoscopic surgery*. 2011;15(2):17–28. (In Russ.)
29. Korovin A.Ya., Maskin S.S., Turkin D.V., Pavlov A.V., Klimovich I.N., Abramov P.V. Gastroduodenal ulcerative bleeding: assessment of the choice of hemostasis methods and predicting the risk of relapse of bleeding. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of surgery gastroenterology*. 2017;(1):41–45. (In Russ.)
30. Monteiro S., Gonçalves T.C., Magalhães J., Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2016;7(1):86–96. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.86
31. Wysocki J.D., Srivastav S., Winstead N.S. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):30–36. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05129.x
32. Tsoi K.K., Ma T.K., Sung J.J. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6(8):463–469. doi: 10.1038/nrgastro.2009.108
33. Cho S.H., Lee Y.S., Kim Y.J., Sohn C.H., Ahn S., Seo D.W., Kim W.Y., Lee J.H., Lim K.S. Outcomes and Role of Urgent Endoscopy in High-Risk Patients With Acute Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):370–377. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.029

34. El Ouali S., Barkun A.N., Wyse J., Romagnuolo J., Sung J.J., Gralnek I.M., Bardou M., Martel M. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;76(2):283–292. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.441
35. Imperiale T.F., Kong N. Second-look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision-effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(9):71–75. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182410351
36. Nikol'skiy V.I., Sergatskiy K.I., Klimashevich A.V. A modern approach to the Me-Dicentenic prevention of relapse of bleeding from acute gastroduodenal ulcers. *Ukrainskiy Zhurnal Khirurgii. Donetsk = Ukrainian Journal of Surgery*. Donetsk. 2011;(2):182–183. (In Russ.)
37. Kim J.S., Kim B.W., Kim D.H., Park C.H., Lee H., Joo M.K., Jung D.H., Chung J.W., Choi H.S., Baik G.H., Lee J.H., Song K.Y., Hur S. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gut Liver*. 2020;14(5):560–570. doi: 10.5009/gnl20154
38. Wang C.Y., Qin J., Wang J., Sun C.Y., Cao T., Zhu D.D. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(22):3466–3472. doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3466
39. Kim M.S., Choi J., Shin W.C. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):136. doi: 10.1186/s12876-019-1051-8
40. Chang A., Ouejiaraphant C., Akarapatima K., Rattanasupa A., Prachayakul V. Prospective Comparison of the AIMS65 Score, Glasgow-Blatchford Score, and Rockall Score for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Endoscopy*. 2021;54(2):211–221. doi: 10.5946/ce.2020.068
41. Rozanov B.S. *Zheludochnye krovotecheniya i ikh khirurgicheskoe lechenie = Gastric bleeding and their surgical treatment*. Moscow: Medgiz, 1960:289. (In Russ.)
42. Savel'ev V.S., Isakov Yu.F., Lopatkin N.A. et al. *Rukovodstvo po klinicheskoy endoskopii = Clinical endoscopy guide*. Moscow: Meditsina, 1985:544. (In Russ.)
43. Zhuk A.A. Monitoring of local hemostasis in gastroduodenal ulcer. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences.* 2020;10(2):75. (In Russ.)
44. Zhusupov S.Yu., Gur'yanova E.V., Ashevskiy V.V. Monitoring of local hemostasis in gastroduodenal. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences*. 2021;11(4):92. (In Russ.)
45. Patent № 38564 Russian Federation, MPK A61B 1/06 (2000.01). *Early diagnosis of relapse of gastrointestinal bleeding.*. Kapralov S.V., Shapkin Yu.G., Chalyk Yu.V., Belikov A.V.; № 2004102841/20: appl. 02.02.2004: publ. 07.10.2004. (In Russ.)
46. Patent 163693 U1 Russian Federation, MPK A61B 1/06. *A device for early diagnosis of relapse of gastrointestinal bleeding*. Belikov A.V., Shapkin Yu.G., Kapralov S.V.; № 2015155704/14: appl. 25.12.2015: publ. 10.08.2016. (In Russ.)
47. Potakhin S.N., Shapkin Yu.G., Reshetov P.V., Kapralov S.V., Belikov A.V. Monitoring of gastric secretion and early diagnosis of relapse of bleeding with ulcerative gastroduodenal bleeding. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientific and medical journal*. 2011;7(4):957–962. (In Russ.)
48. Vladimirova E.E., Bystrovskaya E.V., Shishin K.V. The role of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal bleeding of unclear etiology. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow surgery journal*. 2018;(3):132–133. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Константин Игоревич Сергацкий
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Konstantin I. Sergatskiy
Doctor of medical sciences, associate professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Валерий Исаакович Никольский
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy
Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Елена Владимировна Муромцева
студентка, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: emurom99@mail.ru

Elena V. Muromtseva
Student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Семенович Ивачев
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kniper2007@yandex.ru

Aleksandr S. Ivachev
Doctor of medical sciences, associate professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ярослав Евгеньевич Феоктистов
кандидат медицинских наук, врач-хирург, Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова (Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86)

E-mail: feoctistovi@gmail.com

Yaroslav E. Feoktistov
Candidate of medical sciences, surgeon, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov (86 Entuziastov highway, Moscow, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 13.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 21.05.2023

Принята к публикации / Accepted 14.07.2023

УДК 616-089.819.843
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования

Е. В. Титова[1], В. И. Никольский[2], Н. И. Микуляк[3], А. Н. Митрошин[4], К. И. Сергацкий[5]

[1,2,3,4,5]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]kineta@ya.ru, [2]nvi61@yandex.ru, [3]normphys@mail.ru, [4]an-mitroshin@mail.ru, [5]sergatsky@bk.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Протезирующая герниопластика широко применяется в лечении пациентов с паховыми и вентральными грыжами. Благоприятный результат операции зависит не только от свойств используемого материала, но и от особенностей реакции организма пациента на имплантацию. *Материалы и методы.* Работа основана на изучении результатов хирургического лечения 122 пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами. Всем пациентам, вошедшим в исследование, выполняли анализ нескольких параметров иммунного ответа. В качестве исследуемых цитокинов были выбраны ФНО-альфа, ИЛ-8, относящиеся к провоспалительным, а также ИЛ-4, реализующий противовоспалительные и опосредованно профиброгенные эффекты. Оценку уровней проводили иммуноферментным методом в предоперационном периоде, а затем на 6-е и 10-е сут после оперативного вмешательства. *Результаты.* У пациентов, которым в качестве протезирующего материала использовали биологический имплантат, было отмечено достоверно более активное увеличение уровня ИЛ-4, а также раннее снижение цитокинов, отвечающих за фазу воспаления, что может свидетельствовать о наиболее благоприятно протекающих процессах регенерации и формирования соединительной ткани в зоне операции. *Выводы.* Применение биологического герниопротеза имеет преимущества у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, поскольку позволяет в ранние сроки нивелировать выраженность воспалительной реакции в ответ на имплантацию и ускорить формирование соединительной ткани.

Ключевые слова: вентральные грыжи, цитокины, биологический имплантат, полипропиленовая сетка

Для цитирования: Титова Е. В., Никольский В. И., Микуляк Н. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И. Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 73–79. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Dynamics of the cytokine profile in patients after prosthetic hernioplasty

E.V. Titova[1], V.I. Nikol'skiy[2], N.I. Mikulyak[3], A.N. Mitroshin[4], K.I. Sergatskiy[5]

[1,2,3,4,5]Penza State University, Penza, Russia

[1]kineta@ya.ru, [2]nvi61@yandex.ru, [3]normphys@mail.ru, [4]an-mitroshin@mail.ru, [5]sergatsky@bk.ru

© Титова Е. В., Никольский В. И., Микуляк Н. И., Митрошин А. Н., Сергацкий К. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* Prosthetic hernioplasty is widely used in the treatment of patients with inguinal and ventral hernias. A favorable result of the surgery depends on properties of the material used as well as patient's reaction to implantation. *Materials and methods.* The work is based on the study of the results of surgical treatment of 122 patients with inguinal and postoperative ventral hernias. All patients underwent analysis of several parameters of the immune response. TNF-alpha, IL-8, related to pro-inflammatory, as well as IL-4, which implements anti-inflammatory and indirectly profibrogenic effects, were chosen as the studied cytokines. Levels were assessed by EIA in the preoperative period, on the 6th and 10th day after surgery. *Results.* The level of IL-4 has been significantly higher in patients with biological implants used. We have observe the early decreasing of cytokines level that indicates the most favorable processes of regeneration and formation of connective tissue in the surgical area. *Conclusion.* The use of biological gernioprosthesis has advantages in patients with postoperative ventral hernias, since it makes it possible to neutralize the severity of the inflammatory response in response to implantation and accelerate the formation of connective tissue early.

Keywords: ventral hernias, cytokines, biological implant, polypropylene mesh

For citation: Titova E.V., Nikol'skiy V.I., Mikulyak N.I., Mitroshin A.N., Sergatskiy K.I. Dynamics of the cytokine profile in patients after prosthetic hernioplasty. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):73–79. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Актуальность исследования

В настоящее время уже не подвергается сомнению тот факт, что процессы репарации в зоне герниопластики фундаментально зависят от множества разнообразных факторов [1]. Благоприятный исход протезирования является результатом позитивного взаимодействия, зависящего от свойств имплантируемого материала, способа операции и, в значительной степени, от целого ряда иммунологических, клинических, регенераторных особенностей пациента [2, 3].

Процесс имплантации любого инородного материала модифицирует каскад иммунологических реакций, который запускается в ответ на операционную травму. Течение раннего послеоперационного периода, отдаленные результаты протезирования, удовлетворительное качество жизни пациентов и риск возникновения рецидивов, т.е. в целом весь комплекс периоперационных результатов, зависит от изначальных показателей функционирования иммунной системы пациента. В последние десятилетия особенности цитокинового профиля у пациентов с вентральными грыжами являются темой для прицельного изучения. Анализ ранее опубликованных работ свидетельствует о корреляции уровней различных цитокинов в зависимости от выбранного протезирующего материала [4]. Однако в доступной литературе представлены данные о применении синтетических герниопротезов [5], в то время как данных о реакции организма на имплантацию биологических материалов крайне мало.

Целью нашего исследования является изучение отдельных параметров иммунного статуса у пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) в динамике после имплантации синтетического и биологического герниопротеза.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов хирургического лечения 122 пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами,

находившихся на лечении в хирургических отделениях Пензенской областной клинической больницы имени Н. Н. Бурденко с 2016 по 2021 г. Пациенты были разделены на две группы. Больным группы 1 выполняли протезирующую герниопластику с применением полипропиленовой сетки фирмы «Линтекс» (n = 60). В группе 2 в качестве имплантата использовали ксеноперикардиальную пластину фирмы «Кардиоплант» (n = 62).

У пациентов обеих групп были диагностированы послеоперационные вентральные грыжи средних и больших размеров либо паховые грыжи. По основным клинико-демографическим показателям и коморбидному фону группы были сопоставимы.

Все пациенты с ПОВГ, вошедшие в исследование, были распределены согласно классификации Европейского общества герниологов (EHS, 1999). Распределение больных с ПОВГ в соответствии с данной классификацией представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с ПОВГ в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (EHS, 1999)

Признак	Группа 1, n = 38		Группа 2, n = 42		p
	абс.	%	абс.	%	
Эпигастральная M2	9	23,7	11	26,2	0,79
Пупочная M3	28	73,7	29	69,0	0,29
Инфраумбиликальная M4	1	2,6	2	4,8	0,617
Ширина грыжевых ворот ≥4–10 см W2	36	94,7	39	92,8	0,729
Ширина грыжевых ворот ≥10 см W3	2	5,3	3	7,2	0,729

В обеих группах преобладали пациенты с размерами грыжевых ворот от 4 до 10 см (W2) – 36 пациентов (94,74 %) группы 1 и 39 пациентов (90,70 %) группы 2. В подавляющем числе случаев грыжевые ворота располагались в пупочной области.

Все пациенты с паховыми грыжами, вошедшие в исследование, были распределены согласно классификации Европейского общества герниологов (EHS, 2014). Распределение больных с ПОВГ в соответствии с данной классификацией представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных с паховыми грыжами в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (EHS, 2014)

Признак	Группа 1, n = 22		Группа 2, n = 20		p
	абс.	%	абс.	%	
L – латеральная/косая грыжа	12	54,5	11	55,0	0,977
M – медиальная/прямая грыжа	10	45,5	9	45,0	0,977
P – первичная грыжа	22	100	20	100	1
Ширина грыжевых ворот ≤1,5 см (один палец)	14	63,6	11	55,0	0,934
Ширина грыжевых ворот 1,5–3 см (два пальца)	8	36,4	9	45,0	0,953

У всех пациентов, вошедших в данное исследование, была диагностирована первичная паховая грыжа. Практически с одинаковой частотой у пациентов встречались латеральная и медиальная грыжи, по размеру грыжевых ворот группы также были сопоставимы.

Пациенты были госпитализированы в плановом порядке после проведенного амбулаторно стандартного комплекса предоперационных обследований. Хирургическое лечение пациентов выполняли с применением двух видов протезирующих материалов.

Полипропиленовая сетка является широко известным и часто используемым имплантатом. Преимущества и негативные моменты, связанные с ее применением, продолжают активно освещаться в актуальной литературе [6]. Используемый биологический герниопротез представляет собой коллагеновую пластину, изготовленную из бычьего ксеноперикарда. Особенностями материала является наличие двух разных сторон, отличающихся друг от друга степенью адгезии к прилежащим тканям. Гладкая сторона не нарушает подвижности контактирующих с ней мышечных структур, а шероховатая сторона, наоборот, активно интегрирует с окружающими тканями, активизируя процессы формирования соединительной ткани.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, выполняли анализ нескольких параметров иммунного ответа. В качестве исследуемых цитокинов были выбраны ФНО-альфа, ИЛ-8, относящиеся к провоспалительным, а также ИЛ-4, реализующий противовоспалительные и опосредованно профиброгенные эффекты. Оценку уровней проводили иммуноферментным методом в предоперационном периоде, а затем на 6-е и 10-е сут после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (2013) (США) и программы Statistica 7.0 по *t*-критерию Стьюдента. Данные, имеющие категориальное выражение, сравнивали при помощи χ^2-теста. Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПГУ.

Результаты

Показатели мониторинга уровней ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-4 в послеоперационном периоде представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика концентрации цитокинов в послеоперационном периоде

Маркер	Сутки	Группа 1, $n = 60$	Группа 2, $n = 62$	p
ФНО-альфа (%)	6-е	91,1 ± 4,3	58,1 ± 5,4	<0,05
	10-е	17,5 ± 1,4	12,6 ± 1,1	<0,05
Интерлейкин-8 (%)	6-е	61,3 ± 1,3	64,4 ± 1,4	>0,05
	10-е	10,1 ± 4,5	8,6 ± 0,6	<0,05
Интерлейкин-4 (%)	6-е	37,5 ± 3,2	76,3 ± 4,1	<0,05
	10-е	20,2 ± 6,2	42,5 ± 4,8	<0,05

У пациентов обеих групп отмечали выраженный подъем уровня ФНО-альфа к 6-м сут после оперативного вмешательства: после имплантации полипропиленовой сетки он составил 91,1 ± 4,3 % по отношению к исходному уровню, у пациентов, оперированных с применением биологического протеза, повышение происходило на 58,1 ± 5,4 % ($p < 0,05$). К 10-м сут послеоперационного периода отмечали достоверно более активное снижение уровня ФНО-альфа у пациентов группы 2 ($p < 0,05$).

Динамика уровней ИЛ-8 была сходной на 6-е сут послеоперационного периода у пациентов обеих групп. Увеличение концентрации данного маркера составляло 61,3 ± 1,3 % и 64,4 ± 1,4 % соответственно. Однако к 10-м сут наблюдения отмечали более активное снижение концентрации исследуемого цитокина ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-4, являющегося активным противовоспалительным цитокином, имел существенные различия в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп. В случае применения в качестве протезирующего материала ксеноперикардиальной пластины отмечали увеличение содержания данного интерлейкина на 76,3 ± 4,1 % от исходного к 6-м сут после операции с последующим его снижением до 42,5 ± 4,8 % к 10-м сут. У пациентов с имплантированной полипропиленовой сеткой данные показатели определялись на существенно более низком уровне: 37,5 ± 3,2 % и 20,2 ± 6,2 % на 6-е и 10-е сут соответственно.

Обсуждение

Иммунные реакции пациентов в ответ на имплантацию герниопротезов развиваются стадийно, соответственно фазам многокомпонентного ответа организма на введение инородного тела. Ранний послеоперационный период характеризуется более выраженной активизацией провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-8) в группе больных, которым в качестве имплантата использовали синтетический материал. В ряде опубликованных исследований было отмечено, что чрезмерная активизация данных цитокинов впоследствии может оказывать негативное влияние на процессы регенерации в зоне имплантации [7]. Применение ксеноперикарда, в свою очередь, также сопровождалось увеличением концентраций ФНО-альфа и ИЛ-8. Однако к 10-м сут наблюдали достоверное снижение их уровней, которые приближались к дооперационным параметрам, что может свидетельствовать о меньшей реактогенности биологического имплантата.

Заключение

Результатом сложного каскада иммунных реакций (в случае благоприятного течения послеоперационного периода) является стимуляция пролиферации клеток соединительной ткани. Одним из важных активаторов является ИЛ-4. В нашем исследовании мы отметили стремительное и выраженное увеличение концентрации данного интерлейкина при использовании ксеноперикарда.

Полученные нами данные позволяют предположить, что применение биологического герниопротеза имеет преимущества у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, поскольку позволяет в ранние сроки

нивелировать выраженность воспалительной реакции в ответ на имплантацию и ускорить формирование соединительной ткани.

Список литературы

1. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F. [et al.]. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review // Langenbeck's Archives of Surgery. 2017. Vol. 402 (7). P. 1023–1037.
2. Суковатых Б. С., Валуйская Н. М., Пашков В. М. [и др.]. Показания и выбор технологии протезирования брюшной стенки для профилактики и лечения послеоперационных вентральных грыж // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15, № 1. С. 89–97. doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-89-97
3. Иванов Ю. В., Панченков Д. Н., Чайкин Р. С. [и др.]. Способ профилактики послеоперационных сером при лапароскопической аллогерниопластике вентральных грыж // Клиническая практика. 2018. № 1. С. 3–9.
4. Ашимов Ж. И., Динлосан О. Р., Айтиев У. А. Иммунологический статус больных с грыжами передней брюшной стенки // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6, № 12. С. 191–210. doi: 10.33619/2414-2948/61/18
5. Pochhammer J., Scholtes B., Keuler J. [et al.]. Serum C-reactive Protein Level after Ventral Hernia Repair with Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study // Hernia. 2020. Vol. 24 (1). P. 41–48.
6. Турсуметов А. А., Аскаров Т. А., Зупаров К. Ф. Клинико-иммунологические аспекты диагностики и лечения послеоперационных вентральных грыж // Проблемы биологии и медицины. 2020. Т. 122, № 5. С. 274–277.
7. Айтиев У. А., Ашимов Ж. И., Динлосан О. Р. [и др.]. Динамика иммунных реакций при ауто- и аллопластических методах герниопластики в хирургическом лечении паховых грыж // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 6. С. 29–33.

References

1. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F. et al. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017;402(7):1023–1037.
2. Sukovatykh B.S., Valuyskaya N.M., Pashkov V.M. et al. Indications and selection of technology for prosthetics of the abdominal wall for the prevention and treatment of post-level ventral hernias. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(1):89–97. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-89-97
3. Ivanov Yu.V., Panchenkov D.N., Chaykin R.S. et al. A method for the prevention of post-operational sulfur during laparoscopic allogermoplasty of ventral hernias. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2018;(1):3–9. (In Russ.)
4. Ashimov Zh.I., Dinlosan O.R., Aytiev U.A. Immunological status of patients with hernias of the anterior abdominal wall. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of science and practice*. 2020;6(12):191–210. (In Russ.). doi: 10.33619/2414-2948/61/18
5. Pochhammer J., Scholtes B., Keuler J. et al. Serum C-reactive Protein Level after Ventral Hernia Repair with Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study. *Hernia*. 2020;24(1):41–48.
6. Tursumetov A.A., Askarov T.A., Zuparov K.F. Clinical and immunological aspects of diagnosis and treatment of postoperative ventral hernias. *Problemy biologii i meditsiny = Issues of biology and medicine*. 2020;122(5):274–277. (In Russ.)
7. Aytiev U.A., Ashimov Zh.I., Dinlosan O.R. et al. The dynamics of immune reactions in auto- and alloplastic methods of hernioplasty in the surgical treatment of inguinal hernias. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2021;(6):29–33. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Екатерина Валерьевна Титова
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kineta@yandex.ru

Ekaterina V. Titova
Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Валерий Исаакович Никольский
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy
Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Надежда Ивановна Микуляк
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of human physiology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Николаевич Митрошин
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, директор Медицинского института, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: an-mitroshin@mail.ru

Aleksandr N. Mitroshin
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of surgery, director of the Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Константин Игоревич Сергацкий
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Konstantin I. Sergatskiy
Doctor of medical sciences, associate professor, professor of the sub-department of surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 13.06.2023

Принята к публикации / Accepted 20.07.2023

УДК 615.8:616-006
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-9

Фотодинамическая терапия: аспекты применения и возможности модификации (обзор литературы)

М. А. Абделазиз[1], И. В. Горган[2], А. Е. Майоров[3], С. Н. Денисов[4], Н. И. Блошкина[5]

[1,2,3,4,5]Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

[1]assrida087@gmail.com, [2]irina.gorgan@yandex.ru, [3]sasha.mayorow@yandex.ru, [4]seroi00795@gmail.com, [5]natali.bloshkina.99@ mail.ru

Аннотация. Фотодинамическая терапия – современный и зарекомендовавший себя вид лечения как неонкологических или предопухолевых процессов, так и различных онкологических заболеваний, в том числе базально-клеточного рака кожи и плоскоклеточного рака различных локализаций. Ключевыми элементами фотодинамической терапии являются источник света с определенной длиной волны, который выступает в качестве активатора для нетоксичных фотосенсибилизаторов, что, в свою очередь, способствует созданию активных форм кислорода, которые и обеспечивают основной терапевтический эффект. В настоящее время фотодинамическая терапия остается предметом исследований, несмотря на свой длинный исторический путь. Предложено множество новых разработок и тенденций, актуальных для применения в практике, например, возможности модификации основных компонентов фотодинамической терапии, также были разработаны различные терапевтические комбинации, которые приводят к повышению эффективности терапии. Так, использование наноносителей позволяет реализовать таргетный метод и, как следствие, повысить селективность фотодинамической терапии, что обеспечивает лучший результат с меньшим количеством побочных эффектов. Представлен обзор текущего прогресса в использовании фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований, показаны новые доклинические биоинженерные подходы, которые могут повысить эффективность и полезность таких методов лечения.

Ключевые слова: онкология, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, противоопухолевое лечение, возможности модификации, нанотехнологии

Для цитирования: Абделазиз М. А., Горган И. В., Майоров А. Е., Денисов С. Н., Блошкина Н. И. Фотодинамическая терапия: аспекты применения и возможности модификации (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 80–92. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-9

Photodynamic therapy: aspects of application and modification capabilities (literature review)

© Абделазиз М. А., Горган И. В., Майоров А. Е., Денисов С. Н., Блошкина Н. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

M.A. Abdelaziz[1], I.V. Gorgan[2], A.E. Mayorov[3], S.N. Denisov[4], N.I. Bloshkina[5]

[1,2,3,4,5]Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

[1]assrida087@gmail.com, [2]irina.gorgan@yandex.ru, [3]sasha.mayorow@yandex.ru, [4]seroi00795@gmail.com, [5]natali.bloshkina.99@ mail.ru

Abstract. Photodynamic therapy is a modern and proven type of treatment for both non-oncological or precancerous processes, and various oncological diseases, including basal cell skin cancer and squamous cell carcinoma of various localizations. The key elements of photodynamic therapy are a light source with a certain wavelength, which acts as an activator for non-toxic photosensitizers, which, in turn, contributes to the creation of reactive oxygen species, which provide the main therapeutic effect. Currently, photodynamic therapy remains the subject of research, despite its long historical path. Many new developments and trends that are relevant for practical application have been proposed. On the one hand, these are the possibilities of modifying the main components of PDT; various therapeutic combinations have also been developed that lead to an increase in the effectiveness of therapy. For example, the use of nanocarriers makes it possible to implement a targeted method and, as a result, increase the selectivity of photodynamic therapy, which provides a better result with fewer side effects. This article provides an overview of the current progress in the use of photodynamic therapy for the treatment of malignancies and presents new preclinical bioengineering approaches that can solve problems in this area and thus increase the effectiveness and usefulness of such treatments.

Keywords: oncology, photodynamic therapy, photosensitizers, antitumor treatment, modification possibilities, nanotechnology

For citation: Abdelaziz M.A., Gorgan I.V., Mayorov A.E., Denisov S.N., Bloshkina N.I. Photodynamic therapy: aspects of application and modification capabilities (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):80–92. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-9

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современная и неинвазивная форма терапии, применяемая как при лечении неонкологических заболеваний, так и при лечении злокачественных новообразований (ЗНО) различных видов и локализаций. Хорошие терапевтические результаты и возможность параллельного применения ФДТ с другими методами лечения делают ее все более используемой во многих областях медицины [1]. Фотодинамическая терапия основана на местном или системном применении светочувствительного соединения – фотосенсибилизатора (ФС), интенсивно накапливающегося в патологических тканях. Молекулы фотосенсибилизатора поглощают свет соответствующей длины волны, который инициирует процессы активации, ведущие к избирательному разрушению клеток. Фотодинамическая терапия хорошо переносится больными благодаря избирательному действию, а простота применения позволяет использовать ее амбулаторно. За последние несколько десятилетий проведены многочисленные исследования, свидетельствующие об успешном применении фотосенсибилизаторов в онкологии [2]. Так, в случае базально-клеточного рака отмечен полный ответ после 1–2 сеансов ФДТ в 92–97 % случаев, но стоит также отметить, что у 22 % пациентов возник рецидив в течение 5 лет [3].

Механизм ФДТ. Молекулярный механизм фотодинамической терапии основан на трех нетоксичных компонентах: фотосенсибилизаторе, свете с соответствующей длиной волны и растворенном в клетках кислороде (рис. 1) [4].

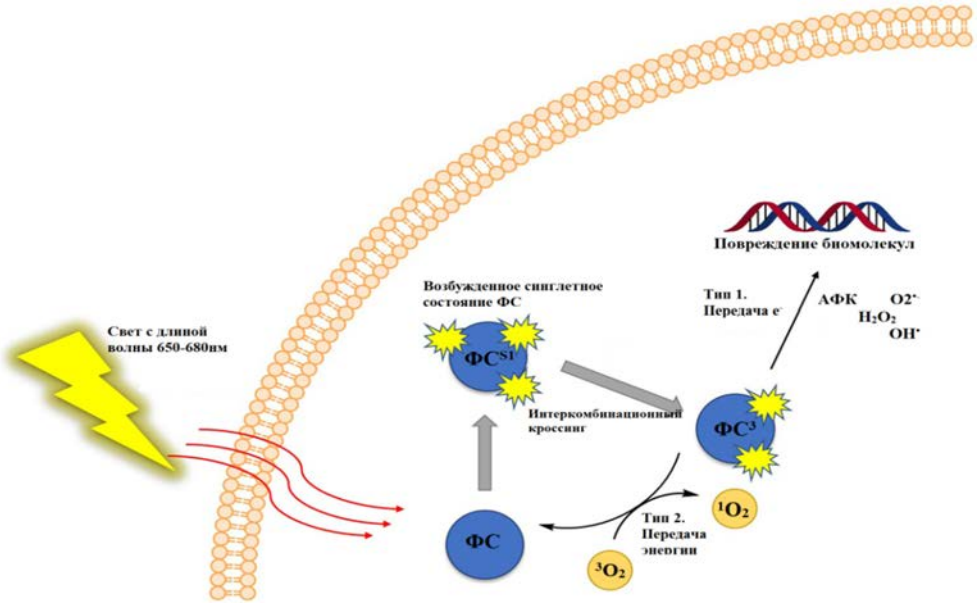


Рис. 1. Реакции типа I и типа II инициируются, когда фотосенсибилизатор поглощает фотон и возбуждается до синглетного состояния ($ФС^{s1}$). В возбужденном состоянии ФС может подвергаться интеркомбинационному кроссингу с образованием относительно долгоживущего триплетного состояния ($ФС^{3}$). В реакции I типа $ФС^{3}$может передавать электрон соседним биомолекулам или кислороду, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), а также свободных и анион-радикалов, таких как $O2^{\bullet-}$, H_2O_2 и/или $OH^{\bullet}$. В реакции II типа энергия возбужденного ФС может быть непосредственно передана молекулярному кислороду с образованием синглетного кислорода* O_2, обладающего чрезвычайно сильными окислительными свойствами

Доставка света, несомненно, является важным компонентом фотодинамической терапии. В онкологии доступны различные подходы, которые могут быть адаптированы к локализации и размеру опухоли. Накопление фотосенсибилизатора в опухолях-мишенях является необходимым условием для ФДТ, а проникновение света в ткани сильно ограничено, поэтому для лечения больших и/или глубоко расположенных опухолей требуется внутритканевая или внутриполостная доставка света.

Противоопухолевый эффект ФДТ основан на сочетании трех основных действий:

а) прямого цитотоксического действия на раковые клетки;

б) разрушения сосудов опухоли;

в) стимуляции противоопухолевого иммунитета.

* Donohoe C., Senge M.O., Arnaut L.G, & Gomes-da-Silva L.C. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2019. Vol. 1872, № 2. P. 188308).

Последнее способствует долгосрочному контролю заболевания и представляет собой большое преимущество перед традиционными методами лечения, включая хирургическое вмешательство или химиотерапию [5, 6].

Терапевтический результат ФДТ, несомненно, зависит от клеточных и молекулярных механизмов, а локализация фотосенсибилизатора во многом определяет, где будет происходить окислительное повреждение. Установлено, что более гидрофобные фотосенсибилизаторы накапливаются внутри различных клеточных органелл, в то время как гидрофильные фотосенсибилизаторы чаще поглощаются путем эндоцитоза. Характер внутриклеточного накопления ФС оказывает сильное влияние на механизмы адаптации к стрессу и гибели клеток. Например, окислительное повреждение органелл, особенно митохондрий, обычно считается наиболее летальным. Наконец, лучшее понимание всех аспектов взаимодействия компонентов ФДТ и клетки имеет решающее значение для разработки новых противоопухолевых методов лечения, способных одновременно убивать раковые клетки и активировать противоопухолевый иммунитет [7, 8]. Также важным элементом ФДТ, помимо света и кислорода, является тип фотосенсибилизатора. Эти вещества способны поглощать свет с определенной длиной волны, запуская фотохимические или фотофизические реакции [9]. Как и в каждой группе препаратов, можно выделить набор характеристик и условий, характеризующих идеальный фотосенсибилизатор.

Модификации фотодинамической терапии. Нанотехнологии и ФДТ. Активный таргетинг. Последнее десятилетие можно назвать временем нанотехнологий, которые стремительно развиваются и внедряются во все сферы, в том числе и в медицину [10]. Использование наноносителей для молекул ФС может помочь преодолеть барьер недостаточной концентрации препарата в опухолевой ткани за счет более целенаправленной доставки [11]. Использование полимерных наноносителей дополнительно открывает возможности тераностики, ведь помимо фотосенсибилизатора к носителю могут быть также присоединены вещества или соединения, позволяющие получать клинические изображения [12]. Так, например, неорганические вещества могут быть использованы для создания фоточувствительных конъюгатов. Перспективным способом повышения селективности ФДТ является использование наночастиц золота в качестве системы доставки лекарств [13, 14].

«Активный таргетинг» обычно включает использование высокоаффинных лигандов, которые взаимодействуют со специфическими поверхностными молекулами, преимущественно экспрессируемыми опухолевыми клетками. Были исследованы различные лиганды, включая пептиды, белки, аптамеры, витамины и углеводы [15–18]. Моноклональные антитела, которые обладают исключительной специфичностью нацеливания и широко используются в качестве терапевтических средств для человека, исследовались в качестве носителей фотосенсибилизаторов для ФДТ. Этот подход называется фотоиммунотерапией и впервые был предложен Levy et al. в 1983 г. Впоследствии было разработано моноклональное антитело IR-700против EGFR (ASP-1929), конъюгированное с фталоцианином, которое вошло в фазу испытаний III у пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи [19].

Использование липосом также может быть перспективной системой адресной доставки фотосенсибилизатора в опухолевую ткань. Эксперимен-

тальные и клинические исследования подтвердили роль липосомных носителей как эффективных светочувствительных систем доставки при ФДТ.

Исследования Cozzani et al. на клеточной линии HeLa показали гораздо более сильный фотодинамический эффект после терапии с использованием липосомных конструкций, содержащих HpD в качестве груза [20]. Кроме того, липосомальная монокислота производного бензопорфирина (BPDMA) была одобрена для лечения в Швейцарии и США [21].

Помимо активного нацеливания, физические силы (такие как магнитные или электрические поля) также могут использоваться для улучшения нацеливания ФС на опухоли. Магнитные наночастицы (например, на основе суперпарамагнитного Fe_3O_4), несущие светочувствительные агенты, могут перенаправляться для накопления в опухолевых тканях при приложении внешнего магнитного поля, тем самым повышая селективность и эффективность ФДТ [22–24]. Локализация фотосенсибилизаторов в субклеточных органеллах, таких как лизосомы, митохондрии и ядра, также может способствовать повышению цитотоксической активности и, следовательно, эффективности ФДТ [25]. Определенные химические модификации, например производные трифенилфосфония и ядерно-направленные пептиды, могут активно воздействовать на фотосенсибилизаторы, локализуясь в митохондриях и ядрах соответственно [26–31].

Возможности физического улучшения проникновения ФС. В последние годы исследования также были сосредоточены на разработке мер физического усиления проникновения препаратов в опухолевую ткань. Одним из основных скорость-лимитирующих препятствий для проникновения фотосенсибилизаторов в эпидермис является роговой слой. Благодаря целенаправленному удалению или «отверстиям» в коже значительно большее количество фотосенсибилизатора может попасть в кожу за более короткое время. Первые работы по этому вопросу были опубликованы в 2010 г. для фракционных лазерных систем, таких как CO2- и Er:YAG-лазеры [32, 33]. Глубина проникновения и зона термического некроза варьируют в обеих лазерных системах, так что в дополнение к усилению проникновения могут иметь место прямые эффекты, например стимуляция биосинтеза коллагена. В дополнение к лазерным методам для повышения проницаемости кожи также доступны такие методы, как электропорация, ионофорез, микродермабразия, микронидлинг и сонофорез [34, 35]. В своем метаанализе в 2016 г. Haedersdal с соавторами показал, что в 18 рассмотренных публикациях, включая 9 рандомизированных контролируемых исследований, можно было достичь более высокого уровня доказательности для ФДТ в комбинации с абляционной фракционной лазеротерапией [36].

Замена света. Источник света действует как внешний переключатель, управляющий ФДТ. Для успешного применения ФДТ in vivo источник света должен обладать двумя характеристиками: во-первых, подходящим спектральным диапазоном, совпадающим с длиной волны пика поглощения вводимого ФС; во-вторых, достаточной глубиной проникновения в ткани с минимальными потерями мощности. Большинство фотосенсибилизаторов, используемых для ФДТ, имеют максимумы поглощения в видимом диапазоне. Фотосенсибилизаторы можно возбудить с помощью света с большей длиной волны, если они чувствительны к двухфотонному возбуждению или если их

комбинировать с определенными наночастицами [37, 38]. Рентгеновское излучение также является многообещающим источником энергии для обеспечения эффективной ФДТ при глубоко расположенных опухолях [39, 40].

Пополнение кислорода. Быстрый рост раковых клеток и недостаточное кровоснабжение приводят к гипоксической микросреде в опухоли, что снижает противоопухолевую эффективность кислородозависимой ФДТ [41]. Для преодоления этой проблемы было предложено несколько стратегий. Эти стратегии в целом можно разделить на три категории в зависимости от механизма действия:

– стратегии пополнения запасов кислорода, которые могут прямым или косвенным путем повышать концентрацию кислорода в опухолевых тканях до и во время ФДТ [42];

– стратегии, использующие новые парадигмы ФДТ, которые в меньшей степени зависят от высокого уровня кислорода, такие как ФДТ I типа или фракционная ФДТ [43, 44];

– стратегии, включающие комбинацию ФДТ с другими кислороднезависимыми или активируемыми гипоксией терапевтическими методами [45, 46].

Активируемые фотосенсибилизаторы. Даже при современных подходах к ФДТ используемые фотосенсибилизаторы обычно «всегда включены». Таким образом, пациенты должны остерегаться солнечного света в течение длительного периода времени после лечения, пока фотосенсибилизатор не будет выведен из организма, чтобы избежать фоточувствительности и фототоксичности в непораженных тканях. За последнее десятилетие были разработаны активируемые фотосенсибилизаторы, способные устранить этот недостаток [47–49]. В идеале активируемые фотосенсибилизаторы должны оставаться в инактивированном, «выключенном» состоянии до активации факторами, ассоциированными непосредственно с опухолью. Таким образом, активируемые фотосенсибилизаторы выходят за рамки типичной двухуровневой системы из-за дополнительной потребности в стимулах, связанных с опухолью, которые могут обеспечить высокоспецифический локализованный ответ на ФДТ [50].

Заключение

За последние 30 лет ФДТ была внесена в качестве экспериментального или утвержденного варианта лечения для нескольких солидных новообразований. Например, ФДТ с местным применением фотосенсибилизатора стала одним из основных методов лечения пациентов с базально-клеточным раком кожи.

По сравнению с другими терапевтическими методами в онкологии ФДТ отличается своей селективностью при хороших терапевтических результатах. Растущий интерес к лечению опухолей методом ФДТ обусловлен ее неинвазивностью и высокой специфичностью. Комбинации метода с другими методиками, применяемыми в онкологии, позволяют значительно улучшить результаты лечения и уменьшить побочные эффекты терапии. Например, фотодинамическая терапия, нацеленная на определенные антитела, или иначе фотоиммунотерапия, находится на стадии изучения в клинических испытаниях и имеет потенциал для продвижения в качестве технологии следующего поколения. Важно отметить, что эффективность, простота ис-

пользования и конкурентоспособность по сравнению с классическими методами лечения должны рассматриваться как ключевые показатели для развития методик ФДТ. Помимо разработки новых фотосенсибилизаторов, инновации светового обеспечения в выборе показаний также будут иметь решающее значение для успешного клинического применения. Таким образом, существуют значительные возможности для клинического расширения новых вариаций ФДТ с рациональными технологическими инновациями и стратегическими улучшениями.

Список литературы

1. Luo D., Carter K. A., Miranda D., Lovell J. F. Chemophototherapy: an emerging treatment option for solid tumors // Advanced Science. 2017. Vol. 4, № 1. P. 1600106.
2. Schmitt F., Juillerat-Jeanneret L. Drug targeting strategies for photodynamic therapy // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). 2012. Vol. 12, № 5. P. 500–525.
3. Morton C. A., Szeimies R. M., Braathen L. R. Review of the European society for photodynamic therapy (Euro-PDT) annual congress 2020 // European Journal of Dermatology. 2021. Vol. 31, № 1. P. 17–21.
4. Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms // Clinical endoscopy. 2013. Vol. 46, № 1. P. 24–29.
5. Dąbrowski J. M., Arnaut L. G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment // Photochemical & Photobiological Sciences. 2015. Vol. 14, № 10. P. 17651780.
6. Agostinis P., Berg K., Cengel K. A., Foster T. H., Girotti A. W., Gollnick S. O., Hahn S. M., Hamblin M. R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B. C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update // CA: a cancer journal for clinicians. 2011. Vol. 61, № 4. P. 250–281.
7. Kessel D. Subcellular targeting as a determinant of the efficacy of photodynamic therapy // Photochemistry and photobiology. 2017. Vol. 93, № 2. P. 609–612.
8. Kessel D. Subcellular targets for photodynamic therapy: implications for initiation of apoptosis and autophagy // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2012. Vol. 10, suppl. 2. P. S-56–S-59.
9. Reginato E., Wolf P., Hamblin M. R. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial effects // World journal of immunology. 2014. Vol. 4, № 1. P. 1.
10. Shi J., Kantoff P. W., Wooster R., Farokhzad O. C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities // Nature reviews cancer. 2017. Vol. 17, № 1. P. 20–37.
11. Hong E. J., Choi D. G., Shim M. S. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2016. Vol. 6, № 4. P. 297–307.
12. Hao Y., Zhang B., Zheng C., Niu M., Guo H., Zhang H., Chang J., Zhang Z., Wang L., Zhang Y. Multifunctional nanoplatform for enhanced photodynamic cancer therapy and magnetic resonance imaging // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2017. Vol. 151. P. 384–393.
13. Yang Y., Gao N., Hu Y., Jia C., Chou T., Du H., Wang H. Gold nanoparticle-enhanced photodynamic therapy: effects of surface charge and mitochondrial targeting // Therapeutic delivery. 2015. Vol. 6, № 3. P. 307–321.
14. Meyers J. D., Cheng Y., Broome A.-M., Agnes R. S., Schluchter M. D., Margevicius S., Wang X., Kenney M. E., Burda C., Basilion J. P. Peptide-targeted gold nanoparticles for photodynamic therapy of brain cancer // Particle & Particle Systems Characterization. 2015. Vol. 32, № 4. P. 448–457.

15. Conde J., Oliva N., Zhang, Y., Artzi N. Local triple-combination therapy results in tumour regression and prevents recurrence in a colon cancer model // Nature materials. 2016. Vol. 15, № 10. P. 1128–1138.
16. Kotagiri N., Sudlow G. P., Akers W. J., Achilefu S. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers // Nature nanotechnology. 2015. Vol. 10, № 4. P. 370–379.
17. Wang K., Zhang Y., Wang J., Yuan A., Sun M., Wu J., & Hu Y. Self-assembled IR780-loaded transferrin nanoparticles as an imaging, targeting and PDT/PTT agent for cancer therapy // Scientific reports. 2016. Vol. 6, № 1. P. 1–11.
18. Li X., Kim C., Lee S., Lee D., Chung H.-M., Kim G., Yoon J. Nanostructured phthalocyanine assemblies with protein-driven switchable photoactivities for biophotonic imaging and therapy // Journal of the American Chemical Society. 2017. Vol. 139, № 31. P. 10880–10886.
19. Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L. T., Choyke P. L., Kobayashi H. Cancer cell–selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules // Nature medicine. 2011. Vol. 17, № 12. P. 1685–1691.
20. Cozzani I., Jori G., Bertoloni G., Milanesi C., Carlini P., Sicuro T., Ruschi A. Efficient photosensitization of malignant human cells in vitro by liposome-bound porphyrins // Chemico-biological interactions. 1985. Vol. 53. P. 131–143.
21. Paszko E., Ehrhardt C., Senge M. O., Kelleher D. P., Reynolds J. V. Nanodrug applications in photodynamic therapy // Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2011. Vol. 8, № 1. P. 14–29.
22. Konan Y. N., Gurny R., Allémann E. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2002. Vol. 66, № 2. P. 89–106.
23. Zhou Z., Sun Y., Shen J., Wei J., Yu C., Kong B., Wang W. Iron/iron oxide core/shell nanoparticles for magnetic targeting MRI and near-infrared photothermal therapy // Biomaterials. 2014. Vol. 35, № 26. P. 7470–7478.
24. Yu J., Yin W., Zheng X., Tian G., Zhang X., Bao T., Zhao Y. Smart MoS2/Fe3O4 nanotheranostic for magnetically targeted photothermal therapy guided by magnetic resonance/photoacoustic imaging // Theranostics. 2015. Vol. 5, № 9. P. 931–945.
25. Kessel D., Reiners Jr J. J. Promotion of proapoptotic signals by lysosomal photodamage // Photochemistry and photobiology. 2015. Vol. 91, № 4. P. 931–936.
26. Vankayala R., Kuo C. L., Nuthalapati K., Chiang C. S., Hwang K. C. Nucleus-targeting gold nanoclusters for simultaneous in vivo fluorescence imaging, gene delivery, and NIR-light activated photodynamic therapy // Advanced Functional Materials. 2015. Vol. 25, № 37. P. 5934–5945.
27. Chen W., Lu L., Liu J., Wang Y., Jiang C., Yu B., Sun Z. AC5N2 nanoparticle based direct nucleus delivery platform for synergistic cancer therapy // Angewandte Chemie. 2019. Vol. 131, № 19. P. 6356–6360.
28. Cheng L., Yang K., Li Y., Zeng X., Shao M., Lee S. T., Liu Z. Multifunctional nanoparticles for upconversion luminescence/MR multimodal imaging and magnetically targeted photothermal therapy // Biomaterials. 2012. Vol. 33, № 7. P. 2215–2222.
29. Sharman W. M., Allen C. M., van Lier J. E. Role of activated oxygen species in photodynamic therapy // Methods in enzymology. 2000. Vol. 319, P. 376–400.
30. Akhlynina T. V., Jans D. A., Rosenkranz A. A., Statsyuk N. V., Balashova I. Y., Toth G., Sobolev A. S. Nuclear targeting of chlorin e6 enhances its photosensitizing activity // Journal of biological Chemistry. 1997. Vol. 272, № 33. P. 20328–20331.
31. Morgan J., Oseroff A. R. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy // Advanced drug delivery reviews. 2001. Vol. 49, № 1-2. P. 71–86.
32. Forster B., Klein A., Szeimies R. M., Maisch T. Penetration enhancement of two topical 5-aminolaevulinic acid formulations for photodynamic therapy by erbium: YAG laser

ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation // Experimental dermatology. 2010. Vol. 19, № 9. P. 806–812.
33. Hædersdal M., Sakamoto F. H., Farinelli W. A., Doukas A. G., Tam J., Anderson R. R. Fractional CO_2 laser-assisted drug delivery // Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. 2010. Vol. 42, № 2. P. 113–122.
34. Potter H., Heller R. Transfection by electroporation // Current protocols in molecular biology. 2018. Vol. 121, № 1. P. 9.3.1–9.3.13.
35. Reigada R. Electroporation of heterogeneous lipid membranes // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2014. Vol. 1838, № 3. P. 814–821.
36. Haedersdal M., Erlendsson A. M., Paasch U., Anderson R. R. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status // Journal of the American Academy of Dermatology. 2016. Vol. 74, № 5. P. 981–1004.
37. Bolze F., Jenni S., Sour A., Heitz V. Molecular photosensitisers for two-photon photodynamic therapy // Chemical Communications. 2017. Vol. 53, № 96. P. 12857–12877.
38. Chen G. Y., Qju H. L., Prasad P. N., Chen X. Y. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics // Chemical reviews. 2014. Vol. 114, № 10. P. 5161–5214.
39. Fan W. P., Huang P., Chen X. Y. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy // Chemical Society Reviews. 2016. Vol. 45, № 23. P. 6488–6519.
40. Ni K., Lan G., Veroneau S. S., Duan X., Song Y., Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks for mitochondria-targeted radiotherapy-radiodynamic therapy // Nature communications. 2018. Vol. 9, № 1. P. 1–13.
41. Brown J. M., Wilson W. R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment // Nature Reviews Cancer. 2004. Vol. 4, № 6. P. 437–447.
42. Li X. S., Kwon N., Guo T., Liu Z., Yoon J. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy // Angewandte Chemie International Edition. 2018. Vol. 57, № 36. P. 11522–11531.
43. Turan I. S., Yildiz D., Turksoy A., Gunaydin G., Akkaya E. U. A bifunctional photosensitizer for enhanced fractional photodynamic therapy: singlet oxygen generation in the presence and absence of light // Angewandte Chemie. 2016. Vol. 128, № 8. P. 2925–2928.
44. Li X. S., Lee D. Y., Huang J. D., Yoon J. Y. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy // Angewandte Chemie International Edition. 2018. Vol. 57, № 31. P. 9885–9890.
45. Feng L., Cheng L., Dong Z., Tao D., Barnhart T. E., Cai W., Liu Z. Theranostic liposomes with hypoxia-activated prodrug to effectively destruct hypoxic tumors post-photodynamic therapy // ACS nano. 2017. Vol. 11, № 1. P. 927–937.
46. Li X., Yu S., Lee D., Kim G., Lee B., Cho Y., Yoon J. Facile supramolecular approach to nucleic-acid-driven activatable nanotheranostics that overcome drawbacks of photodynamic therapy // ACS nano. 2018. Vol. 12, № 1. P. 681–688.
47. Li X. S., Kolemen S., Yoon J., Akkaya E. U. Activatable photosensitizers: agents for selective photodynamic therapy // Advanced Functional Materials. 2017. Vol. 27, № 5. P. 1604053.
48. Li X., Zheng B. Y., Ke M. R., Zhang Y., Huang J. D., Yoon J. A tumor-pH-responsive supramolecular photosensitizer for activatable photodynamic therapy with minimal in vivo skin phototoxicity // Theranostics. 2017. Vol. 7, № 10. P. 2746.
49. Li X., Fan H., Guo T., Bai H., Kwon N., Kim K. H., Tan W. Sequential protein-responsive nanophotosensitizer complex for enhancing tumor-specific therapy // ACS nano. 2019. Vol. 13, № 6. P. 6702–6710.
50. Lovell J. F., Liu T. W., Chen J., Zheng G. Activatable photosensitizers for imaging and therapy // Chemical reviews. 2010. Vol. 110, № 5. P. 2839–2857.

References

1. Luo D., Carter K.A., Miranda D., Lovell J.F. Chemophototherapy: an emerging treatment option for solid tumors. *Advanced Science*. 2017;4(1):1600106.
2. Schmitt F., Juillerat-Jeanneret L. Drug targeting strategies for photodynamic therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2012;12(5):500–525.
3. Morton C.A., Szeimies R.M., Braathen L.R. Review of the European society for photodynamic therapy (Euro-PDT) annual congress 2020. *European Journal of Dermatology*. 2021;31(1):17–21.
4. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clinical endoscopy*. 2013;46(1):24–29.
5. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2015;14(10):17651780.
6. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):250–281.
7. Kessel D. Subcellular targeting as a determinant of the efficacy of photodynamic therapy. *Photochemistry and photobiology*. 2017;93(2):609–612.
8. Kessel D. Subcellular targets for photodynamic therapy: implications for initiation of apoptosis and autophagy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(suppl.2):S-56–S-59.
9. Reginato E., Wolf P., Hamblin M.R. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial effects. *World journal of immunology*. 2014;4(1):1.
10. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews cancer*. 2017;17(1):20–37.
11. Hong E.J., Choi D.G., Shim M.S. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016;6(4):297–307.
12. Hao Y., Zhang B., Zheng C., Niu M., Guo H., Zhang H., Chang J., Zhang Z., Wang L., Zhang Y. Multifunctional nanoplatform for enhanced photodynamic cancer therapy and magnetic resonance imaging. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;151:384–393.
13. Yang Y., Gao N., Hu Y., Jia C., Chou T., Du H., Wang H. Gold nanoparticle-enhanced photodynamic therapy: effects of surface charge and mitochondrial targeting. *Therapeutic delivery*. 2015;6(3):307–321.
14. Meyers J.D., Cheng Y., Broome A.-M., Agnes R.S., Schluchter M.D., Margevicius S., Wang X., Kenney M.E., Burda C., Basilion J.P. Peptide-targeted gold nanoparticles for photodynamic therapy of brain cancer. *Particle & Particle Systems Characterization*. 2015;32(4):448–457.
15. Conde J., Oliva N., Zhang, Y., Artzi N. Local triple-combination therapy results in tumour regression and prevents recurrence in a colon cancer model. *Nature materials*. 2016;15(10):1128–1138.
16. Kotagiri N., Sudlow G.P., Akers W.J., Achilefu S. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers. *Nature nanotechnology*. 2015;10(4):370–379.
17. Wang K., Zhang Y., Wang J., Yuan A., Sun M., Wu J., & Hu Y. Self-assembled IR780-loaded transferrin nanoparticles as an imaging, targeting and PDT/PTT agent for cancer therapy. *Scientific reports*. 2016;6(1):1–11.
18. Li X., Kim C., Lee S., Lee D., Chung H.-M., Kim G., Yoon J. Nanostructured phthalocy-anine assemblies with protein-driven switchable photoactivities for biophotonic im-

aging and therapy. *Journal of the American Chemical Society*. 2017;139(31):10880–10886.
19. Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L.T., Choyke P.L., Kobayashi H. Cancer cell–selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nature medicine*. 2011;17(12):1685–1691.
20. Cozzani I., Jori G., Bertoloni G., Milanesi C., Carlini P., Sicuro T., Ruschi A. Efficient photosensitization of malignant human cells in vitro by liposome-bound porphyrins. *Chemico-biological interactions*. 1985;53:131–143.
21. Paszko E., Ehrhardt C., Senge M.O., Kelleher D.P., Reynolds J.V. Nanodrug applications in photodynamic therapy. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2011;8(1):14–29.
22. Konan Y.N., Gurny R., Allémann E. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2002;66(2):89–106.
23. Zhou Z., Sun Y., Shen J., Wei J., Yu C., Kong B., Wang W. Iron/iron oxide core/shell na-noparticles for magnetic targeting MRI and near-infrared photothermal therapy. *Biomaterials*. 2014;35(26):7470–7478.
24. Yu J., Yin W., Zheng X., Tian G., Zhang X., Bao T., Zhao Y. Smart MoS2/Fe3O4 nanotheranostic for magnetically targeted photothermal therapy guided by magnetic resonance/photoacoustic imaging. *Theranostics*. 2015;5(9):931–945.
25. Kessel D., Reiners Jr J.J. Promotion of proapoptotic signals by lysosomal photodamage. *Photochemistry and photobiology*. 2015;91(4):931–936.
26. Vankayala R., Kuo C.L., Nuthalapati K., Chiang C.S., Hwang K.C. Nucleus-targeting gold nanoclusters for simultaneous in vivo fluorescence imaging, gene delivery, and NIR-light activated photodynamic therapy. *Advanced Functional Materials*. 2015;25(37):5934–5945.
27. Chen W., Lu L., Liu J., Wang Y., Jiang C., Yu B., Sun Z. AC5N2 nanoparticle based direct nucleus delivery platform for synergistic cancer therapy. *Angewandte Chemie*. 2019;131(19):6356–6360.
28. Cheng L., Yang K., Li Y., Zeng X., Shao M., Lee S.T., Liu Z. Multifunctional nanoparticles for upconversion luminescence/MR multimodal imaging and magnetically targeted photothermal therapy. *Biomaterials*. 2012;33(7):2215–2222.
29. Sharman W.M., Allen C.M., van Lier J.E. Role of activated oxygen species in photodynamic therapy. *Methods in enzymology*. 2000;319:376–400.
30. Akhlynina T.V., Jans D.A., Rosenkranz A.A., Statsyuk N.V., Balashova I.Y., Toth G., Sobolev A.S. Nuclear targeting of chlorin e6 enhances its photosensitizing activity. *Journal of biological Chemistry*. 1997;272(33):20328–20331.
31. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;49(1-2):71–86.
32. Forster B., Klein A., Szeimies R.M., Maisch T. Penetration enhancement of two topical 5-aminolaevulinic acid formulations for photodynamic therapy by erbium: YAG laser ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation. *Experimental dermatology*. 2010;19(9):806–812.
33. Hædersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Doukas A.G., Tam J., Anderson R.R. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2010;42(2):113–122.
34. Potter H., Heller R. Transfection by electroporation. *Current protocols in molecular biology*. 2018;121(1):9.3.1–9.3.13.
35. Reigada R. Electroporation of heterogeneous lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2014;1838(3):814–821.

36. Haedersdal M., Erlendsson A.M., Paasch U., Anderson R.R. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):981–1004.
37. Bolze F., Jenni S., Sour A., Heitz V. Molecular photosensitisers for two-photon photodynamic therapy. *Chemical Communications*. 2017;53(96):12857–12877.
38. Chen G.Y., Qju H.L., Prasad P.N., Chen X.Y. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics. *Chemical reviews*. 2014;114(10):5161–5214.
39. Fan W.P., Huang P., Chen X.Y. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*. 2016;45(23):6488–6519.
40. Ni K., Lan G., Veroneau S.S., Duan X., Song Y., Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks for mitochondria-targeted radiotherapy-radiodynamic therapy. *Nature communications*. 2018;9(1):1–13.
41. Brown J.M., Wilson W.R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(6):437–447.
42. Li X.S., Kwon N., Guo T., Liu Z., Yoon J. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(36):11522–11531.
43. Turan I.S., Yildiz D., Turksoy A., Gunaydin G., Akkaya E.U. A bifunctional photosensitizer for enhanced fractional photodynamic therapy: singlet oxygen generation in the presence and absence of light. *Angewandte Chemie*. 2016;128(8):2925–2928.
44. Li X.S., Lee D.Y., Huang J.D., Yoon J.Y. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(31):9885–9890.
45. Feng L., Cheng L., Dong Z., Tao D., Barnhart T.E., Cai W., Liu Z. Theranostic liposomes with hypoxia-activated prodrug to effectively destruct hypoxic tumors post-photodynamic therapy. *ACS nano*. 2017;11(1):927–937.
46. Li X., Yu S., Lee D., Kim G., Lee B., Cho Y., Yoon J. Facile supramolecular approach to nucleic-acid-driven activatable nanotheranostics that overcome drawbacks of photodynamic therapy. *ACS nano*. 2018;12(1):681–688.
47. Li X.S., Kolemen S., Yoon J., Akkaya E.U. Activatable photosensitizers: agents for selective photodynamic therapy. *Advanced Functional Materials*. 2017;27(5):1604053.
48. Li X., Zheng B.Y., Ke M.R., Zhang Y., Huang J.D., Yoon J. A tumor-pH-responsive supramolecular photosensitizer for activatable photodynamic therapy with minimal in vivo skin phototoxicity. *Theranostics*. 2017;7(10):2746.
49. Li X., Fan H., Guo T., Bai H., Kwon N., Kim K.H., Tan W. Sequential protein-responsive nanophotosensitizer complex for enhancing tumor-specific therapy. *ACS nano*. 2019;13(6):6702–6710.
50. Lovell J.F., Liu T.W., Chen J., Zheng G. Activatable photosensitizers for imaging and therapy. *Chemical reviews*. 2010;110(5):2839–2857.

Информация об авторах / Information about the authors

Мохаммед Ахмед Абделазиз
ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: assrida087@gmail.com

Mohammed Akhmed Abdelaziz
Assistant of the sub-department of oncology with a course of radiation diagnostics and radiation therapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Ирина Владимировна Горган
ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: irina.gorgan@yandex.ru

Irina V. Gorgan
Assistant of the sub-department of oncology with a course of radiation diagnostics and radiation therapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Александр Евгеньевич Майоров
аспирант, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: sasha.mayorow@yandex.ru

Aleksandr E. Mayorov
Postgraduate student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Сергей Николаевич Денисов
аспирант, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Sergey N. Denisov
Postgraduate student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Наталья Игоревна Блошкина
студентка, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: natali.bloshkina.99@ mail.ru

Natal'ya I. Bloshkina
Student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 19.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 02.06.2023

Принята к публикации / Accepted 07.07.2023

УДК 616.2
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-10

Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей разных возрастных групп

Л. А. Мусатова[1], Л. И. Краснова[2], В. С. Бурлаков[3], Д. С. Хаярова[4]

[1,2,3,4]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]musatova-1970@mail.ru, [2]lik72@list.ru,
[3]vburlakow@mail.ru, [4]pediatrkafedra@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Изложены результаты изучения 212 клинических случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией у детей г. Пензы за 2021–2022 гг. Представлены результаты особенностей клинических проявлений SARS-CoV-2-инфекции у пациентов детского возраста, а также данные о наличии/отсутствии осложнений и сроках лечения пациентов в Пензенской областной детской клинической больнице имени Н. Ф. Филатова. Цель работы состояла в анализе клинических особенностей течения COVID-19 у госпитализированных детей в зависимости от их возраста. *Материалы и методы.* С 01.12.2021 по 30.11.2022 проведено исследование 212 подтвержденных клинических случаев заболевания SARS-CoV-2-инфекцией детей, госпитализированных в Пензенскую областную детскую клиническую больницу имени Н. Ф. Филатова. Этиологическая верификация проводилась методом полимеразной цепной реакции с выделением вируса SARS-CoV-2. Метод основан на выявлении фрагмента нуклеиновой кислоты, являющегося специфичным для SARS-CoV-2-вируса. Материалом для исследования является мазок со слизистой оболочки носоглотки. *Результаты и выводы.* Наблюдение выявило недостоверное преобладание случаев заболевания мальчиков по сравнению с девочками. В возрастной категории до 1 года частота случаев заболевания выше, чем детей других возрастных групп. Среди клинических симптомов наиболее частыми являлись лихорадка, кашель, заложенность носа. Нехарактерные симптомы: многократная рвота, боль в животе, тошнота, диарея. Течение COVID-19 у пациентов детского возраста в большинстве случаев сопровождалось острым фарингитом и пневмонией, реже – острым бронхитом, острым трахеитом, острым стенозирующим ларинготрахеитом, острым тонзиллитом и острым фаринготрахеитом.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дети, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Мусатова Л. А., Краснова Л. И., Бурлаков В. С., Хаярова Д. С. Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей разных возрастных групп // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 93–103. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-10

Clinical features of the course of illness a new coronavirus infection in children of different age groups

L.A. Musatova[1], L.I. Krasnova[2], V.S. Burlakov[3], D.S. Khayarova[4]

[1,2,3,4]Penza State University, Penza, Russia

[1]musatova-1970@mail.ru, [2]lik72@list.ru,
[3]vburlakow@mail.ru, [4]pediatrkafedra@yandex.ru

© Мусатова Л. А., Краснова Л. И., Бурлаков В. С., Хаярова Д. С., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* The research presents the results of a study of 212 clinical cases of a new coronavirus infection in children of Penza for 2021-2022. The results of the features of the clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection in pediatric patients are presented, as well as data on the presence/absence of complications and the timing of treatment of patients at the State Medical Institution "N.F. Filatov Medical Center" in Penza. The purpose of the study is to analyze the clinical features of the course of COVID-19 in hospitalized children, depending on their age. *Materials and methods.* From 01.12.2021 to 30.11.2022, a study was conducted of 212 confirmed clinical cases of SARS-CoV-2 infection in children hospitalized at the State Medical Institution "N.F. Filatov Medical Center" in Penza. Etiological verification was carried out by PCR with the isolation of the SARS-CoV-2 virus. The method is based on the detection of a fragment of nucleic acid that is specific to the SARS-CoV-2 virus. The material for the study is a smear from the mucous membrane of the nasopharynx. *Results and conclusions.* The observation revealed an unreliable prevalence of cases of the disease of boys, compared with girls. In the age category up to 1 year, the incidence of the disease is higher than in children of other age groups. Among the clinical symptoms, the most frequent were fever, cough, nasal congestion. Uncharacteristic symptoms: repeated vomiting, abdominal pain, nausea, diarrhea. The course of COVID-19 in pediatric patients, in most cases, was accompanied by acute pharyngitis and pneumonia, less often – acute bronchitis, acute tracheitis, acute stenosing laryngotracheitis, acute tonsillitis and acute pharyngotracheitis.

Keywords: coronavirus infection, children, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Musatova L.A., Krasnova L.I., Burlakov V.S., Khayarova D.S. Clinical features of the course of illness a new coronavirus infection in children of different age groups. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):93–103. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-10

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) продолжает оставаться одной из серьезных проблем здравоохранения всех стран мира и имеет огромную эпидемиологическую и социально-экономическую значимость [1]. В клинической структуре заболеваемости по итогам 2021 г. на пневмонии приходилось 22 % от всех зарегистрированных случаев COVID-19. В 2021 г. преобладали легкая и средняя формы тяжести – 57,5 и 41 % соответственно, на тяжелую форму приходилось 2,5 %. Данная инфекция не обошла стороной детское население; дети школьного возраста составили 7,23 %, дети дошкольного возраста неорганизованные – 1,87 % и организованные – 1,81 % в общей структуре заболевших по России [2, 3]. По данным современных источников, у большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме, но не исключено и тяжелое течение, которое отмечается в 1 % случаев заболевания, и чаще развивается у детей с тяжелыми сопутствующими и хроническими заболеваниями [4].

Цель работы состояла в анализе клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции у госпитализированных детей в зависимости от их возраста.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Пензенской областной детской клинической больницы имени Н. Ф. Филатова г. Пензы с 01.12.2021 по 30.11.2022. Проанализировано 212 подтвержденных клинических случаев заболевания

новой коронавирусной инфекцией. Анализировали полученные данные с применением методов вариационной статистики. Верификацию диагноза проводили с помощью теста полимеразной цепной реакции материала мазка со слизистой носоглотки или ротоглотки [5, 6]. Отбор проб для анализа, подтверждающего COVID-19, осуществляется при помощи сухого стерильного одноразового зонд-тампона с синтетическим волокном. Легким движением по наружной стенке полости носа его вводят на глубину 2–3 см и слегка опускают вниз. Удаляют зонд вращательными движениями. Мазок из ротоглотки берется вторым зондом с задней стенки глотки, поверхности миндалин и небных дужек. Концы зондов отламывают и помещают в пробирку с раствором для последующей транспортировки в лабораторию. До проведения теста образцы биоматериала считают потенциально инфекционными. Полимеразная цепная реакция, как метод выявления РНК нового коронавируса SARS-CoV-2 по фрагментам его генома в клиническом материале, является очень высокоточным методом [7]. Его специфичность достигает 99 %.

Результаты

Изучено 212 историй болезни с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19»; пациентов детского возраста было 206 человек и 6 взрослых людей, которые были госпитализированы со своими больными детьми для ухода и одновременно переносили COVID-19. Из них пациентов в возрасте от 0 до 18 лет мужского пола было 116 и женского – 90. Пациенты провели в стационаре от 3 до 9 койко-дней: 1 пациент провел 3 койко-дня при остром тонзиллите; 8 пациентов детского возраста при остром обструктивном ларингите лечились в стационаре 5 койко-дней; 6 койко-дней – при остром фарингите 143 ребенка; 7 койко-дней – при остром бронхите 12 детей; остром фаринготрахеите – 1 ребенок; остром трахеите – 9 детей; 9 койко-дней при пневмонии провели 28 детей.

В соответствии с классификацией детей по возрасту Л. С. Выготского [8] пациенты детского возраста распределены на шесть групп (рис. 1):

Группа 1 – от 0 до 1 года, включала 41 ребенка (20 %).

Группа 2 – от 1 до 3 лет, включала 35 детей (17 %).

Группа 3 – от 3 до 7 лет, включала 33 ребенка (16 %).

Группа 4 – от 7 до 11 лет, включала 31 ребенка (15 %).

Группа 5 – от 11 до 15 лет, включала 37 детей (18 %).

Группа 6 – от 15 до 18 лет, включала 29 детей (14 %).

При анализе клинических проявлений у пациентов детского возраста с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией выявлены симптомы, характерные и для других острых респираторных инфекций детского возраста. Выделены наиболее часто встречающиеся жалобы, которые предъявляли пациенты и их законные представители. Так, жалобы на заложенность носа отмечались у 26 детей (13 %), боль в горле – у 13 пациентов (6 %). А также были отмечены: многократная рвота в среднем до 5 раз за сутки у 18 (9 %) пациентов детского возраста, боль в животе – у 12 детей (6 %), тошнота – у 6 пациентов (3 %) и диарея – у 12 детей (6 %). Стоит отметить, что аносмия была отмечена у 4 детей – 2 % всех случаев подтвержденной COVID-19-инфекции у пациентов детского возраста.

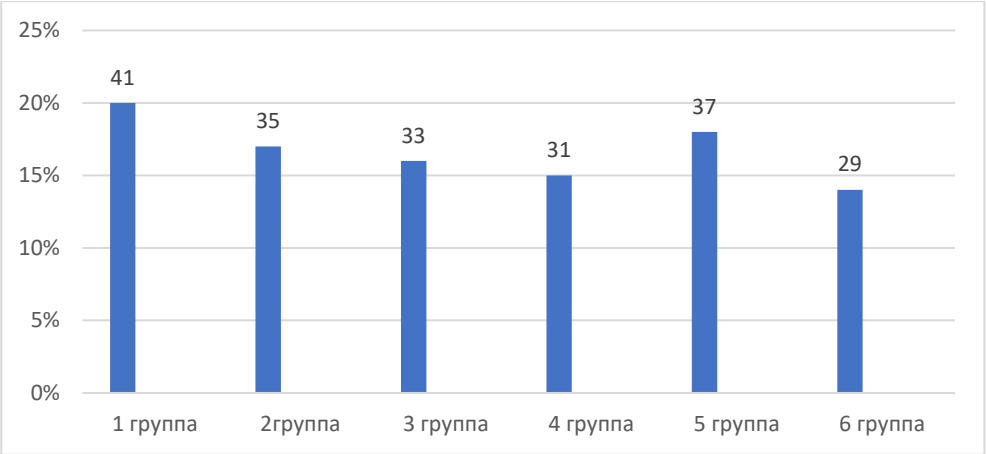


Рис. 1. Распределение заболеваемости SARS-COV-2
в зависимости от возраста госпитализированных детей

Повышение температуры тела у пациентов детского возраста в первые дни заболевания наблюдалось в 79 % случаев у обратившихся за медицинской помощью и послужило поводом для госпитализации. Так, гипертермия обнаружена у 163 детей: субфебрильная – в 41 % случаев (84 ребенка), в 26 % обнаружена фебрильная лихорадка (53 детей), и 26 пациентов детского возраста имели при поступлении в стационар пиретическую температуру (13 %). Афебрильно заболевание протекало в 21 % случаев (43 ребенка) (рис. 2).

Рис. 2. Частота встречаемости лихорадки
у обследованных детей при COVID-19

Был проведен анализ повышенной температуры тела пациентов детского возраста с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от возраста. Выявлено, что в группе 1: температура тела не по-

вышалась у 8 пациентов детского возраста (9 %), повышалась до субфебрильных цифр – у 14 детей (34 %), имелась фебрильная лихорадка – у 13 детей (32 %) и пиретическая – у 6 детей (15 %). В группе 2: COVID-19 протекал афебрильно у 8 пациентов детского возраста (23 %), субфебрильная лихорадка имелась у 11 детей (31 %), фебрильная лихорадка – у 9 детей (26 %) и пиретическая – у 7 детей (20 %). В группе 3: у 10 пациентов детского возраста (30 %) температура тела не повышалась, субфебрильная лихорадка имелась у 15 детей (46 %), фебрильная лихорадка – у 6 детей (18 %) и пиретическая – у 2 детей (6 %). В группе 4: нормальная температура тела была у 6 пациентов детского возраста (19 %) на протяжении всей болезни, субфебрилитет сохранялся у 14 детей (45 %), фебрильная цифры лихорадки обнаружены у 7 пациентов детского возраста (23 %) и пиретические подъемы у 4 детей (13 %). В группе 5: у 8 пациентов детского возраста (22 %) температура тела не повышалась, субфебрильная лихорадка имелась у 15 детей (40 %), фебрильная лихорадка – у 10 детей (27 %) и пиретическая – у 4 детей (11 %). В группе 6: температура тела без повышения была у 3 пациентов детского возраста (10 %), субфебрильная лихорадка выявлена у 15 детей (52 %), фебрильные подъемы наблюдались у 8 детей (28 %) и у 3 детей (10 %) имелась пиретическая лихорадка (рис. 3).

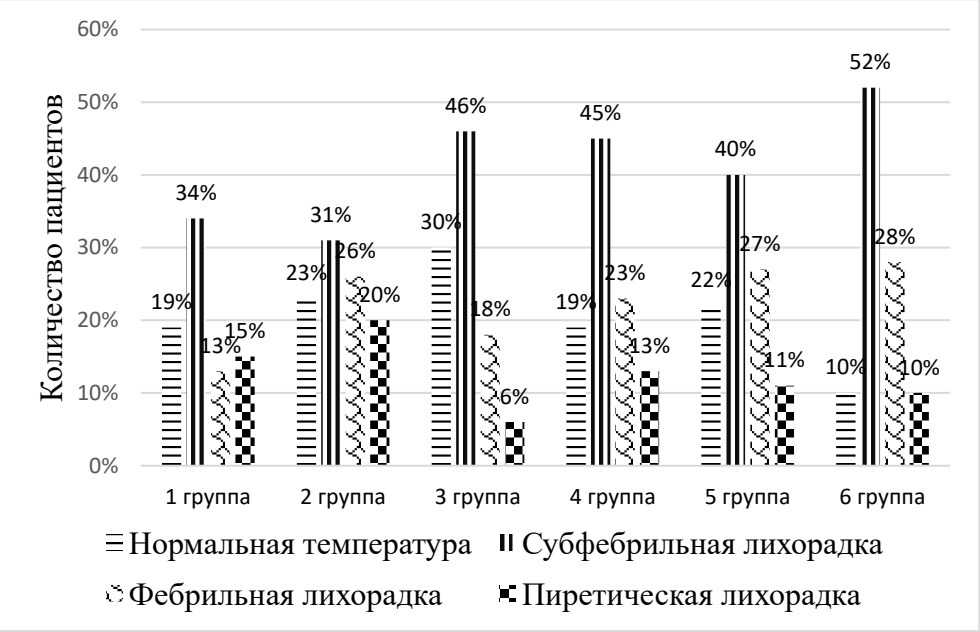


Рис. 3. Особенности температурной реакции у изученных пациентов детского возраста с инфекцией COVID-19 в зависимости от возраста

Был проведен анализ динамики жалоб пациентов детского возраста с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией на кашель, который отмечался у 107 пациентов (52 %). Кашель возникал на 2-е и 3-и сут от начала заболевания и имел следующие характеристики: сухой кашель наблюдался у 62 детей (30 %), влажный кашель имелся у 28 детей (14 %), «лающий» грубый кашель встречался у 12 детей (6 %), в 2 % случаев (5 детей) отмечалась осиплость го-

лоса. Не предъявляли жалоб на кашель 99 изученных пациентов детского возраста (48 %), госпитализированных в боксированное отделение воздушно-капельной патологии (рис. 4).

Рис. 4. Характеристика кашля пациентов детского возраста с подтвержденной инфекцией COVID-19

Изучили клинические проявления новой коронавирусной инфекции у детей в зависимости от топики поражения дыхательных путей. Клинические формы коронавирусной инфекции (COVID-19) включали в себя: острый фарингит – в 143 случаях (69 %), пневмония – у 28 детей (14 %), острый бронхит – у 12 пациентов (6 %), острый трахеит – у 7 детей (3 %), острый обструктивный ларингит – у 6 детей (3 %); 1 пациент с острым тонзиллитом (1 %) и 1 ребенок с острым фаринготрахеитом (1 %).

Обнаружено, что 206 пациентов детского возраста (100 %) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией не имели осложнений и были выписаны из боксированного воздушно-капельного отделения Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова с выздоровлением.

При изучении степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции у госпитализированных детей обнаружили легкую степень тяжести у 102 детей (49 %), которая проявляется в соответствии с клиническими рекомендациями «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей» нормальной температурой тела или ее подъемом до 38,5 °С, симптомами интоксикации, признаками поражения верхних дыхательных путей – кашель, боль в горле, заложенность носа, гастроинтестинальными симптомами (тошнота, рвота, боль в животе и диарея). Средняя степень тяжести наблюдалась у 104 детей (51 %) и проявлялась вирусной пневмонией без явных признаков дыхательной недостаточности и гипоксемии, сухим непродуктивным кашлем, лихорадкой выше 38,5 °С [9, 10].

Анализ степени тяжести течения подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у пациентов детского возраста в зависимости от возраста показал, что в группе 1: 11 % детей (21 ребенок) перенесли заболевание в легкой степени тяжести и 10 % пациентов детского возраста (19 детей) – в средней степени тяжести; в группе 2: 19 детей (10 %) перенесли заболева-

ние в легкой степени, 16 детей (9 %) – в среднетяжелой степени тяжести; в группе 3: 12 % пациентов (22 ребенка) перенесли заболевание в легкой степени и 3 % (6 детей) в средней степени тяжести; в группе 4: 19 пациентов детского возраста (10 %) перенесли заболевание в легкой степени тяжести, 10 детей (5 %) в средней степени тяжести; в группе 5: 23 ребенка (12 %) перенесли заболевание в легкой степени, 15 детей (8 %) – в среднетяжелой степени тяжести. В группе 6: 15 пациентов детского возраста (7 %) перенесли заболевание в легкой степени тяжести, 9 детей (4 %) – в среднетяжелом течении заболевания COVID-19.

Обсуждение

Наибольшее количество заболевших новой коронавирусной инфекцией оказалось в возрастной категории пациентов до 1 года – 42 случая (20 %). Это связано с незрелостью иммунной системы у детей до 1 года, а также с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта детей до 1 года: узкие носовые ходы, толстые носовые раковины, слизистая оболочка нежная, обильно кровоснабжена, малые экскурсии грудной клетки, поверхностный характер дыхания, легкие менее воздушны и более полнокровны, чем у взрослых людей [11, 12].

Наполненность других детских возрастных групп была меньше: от 11 до 15 лет – 37 случаев (18 %), от 1 года до 3 лет – 35 случаев (17 %), от 3 до 7 лет – 32 случая (16 %). Их инфицирование было связано с посещением детских учреждений (детские дошкольные учреждения, школы, спортивные кружки) и взаимосвязанное с этим расширение контактов. По сравнению с детскими возрастными группами 1–5, госпитализированных с SARS-CoV-2, меньшее количество заболеваний пришлось на возраст детей от 15 до 18 лет, что составило 29 случаев (14 %), однако по данному показателю нельзя однозначно полагать, что конкретная детская возрастная группа менее подвержена заболеваемости, так как происходит формирование и становление иммунной системы организма. Пубертатный скачок роста сочетается с относительным уменьшением массы лимфоидной ткани, так как пубертатный период совпадает с началом наиболее интенсивной возрастной инволюции тимуса, а повышение секреции половых гормонов (прежде всего андрогенов) ведет к подавлению клеточных механизмов иммунитета [13].

Анализ частоты возникновения осложнений COVID-19 у госпитализированных пациентов детского возраста показал, что 206 детей (100 %) не имели осложнений и были выписаны из стационара с выздоровлением. Изученные 206 пациентов детского возраста с новой коронавирусной инфекцией переносили ее в легкой и средней степени тяжести. Все топические формы заболевания закончились выздоровлением на 1–15-е сут заболевания в зависимости от уровня поражения дыхательной системы. Средняя продолжительность госпитализации детей составила 7 койко-дней.

Равномерная наполненность групп госпитализированных пациентов в зависимости от возраста свидетельствует о том, что заболеванию инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, подвержены дети всех возрастов от 0 до 18 лет.

Изучение жалоб пациентов детского возраста и их законных представителей при поступлении на госпитализацию в боксированное отделение респираторной патологии Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова выявило, что чаще всего обнаруживалась лихорадка

(в 79 % случаев) и кашель (в 52 %случаев), реже другие симптомы: в 13 % случаев – заложенность носа; в 9 % случаев – многократная рвота; в 6 % случаев – боль в горле и диарея; в 3 % – тошнота; в 2 % – аносмия. Анализ выраженности температурной реакции пациентов детского возраста с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией показал, что чаще всего (в 41 % случаев) возникала субфебрильная лихорадка, в 26 % случаев наблюдалась фебрильная температура, в 13 % случаев определялся пиретический подъем температуры тела и в 21 % случаев заболевания протекали без отклонений температуры тела от нормальных значений.

Отклонения от нормы температуры тела пациентов детского возраста при COVID-19 в зависимости от возраста пациентов были следующие: реже заболевание протекало афебрильно у детей группы 6 (10 %) хотя такая реакция встречалась у детей всех возрастных групп исследования. Превалировала у пациентов всех возрастных групп субфебрильная температура, которая встречалась у 31–52 % пациентов в каждой группе.

Из 212 клинических случаях заболевания детей новой коронавирусной инфекцией 48 % обследованных переносили данное заболевание без кашля, тогда как 107 из 212 пациентов детского возраста имели жалобы на кашель, чаще (30 %) – сухой или влажный (14 %), реже – лающий с осиплостью голоса (8 %).

Анализ топического уровня поражения дыхательной системы вирусом SARS-CoV-2 у пациентов детского возраста показал следующие результаты: в 69 % случаев заболевание имело клиническую картину фарингита, в 14 % – пневмонии, а также острого бронхита (6 %), трахеита и острого обструктивного ларингита (по 3 %), тонзиллита и фаринготрахеита (по 1 %).

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в детской популяции в 100 % исследованных случаев заболевания имела не тяжелое течение и не имела осложнений. Так, 51 % исследованных пациентов детского возраста переносили инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в средней степени тяжести и 49 % – в легкой степени тяжести и были выписаны из стационара с выздоровлением. Замечено также, что заболевание протекало в легкой степени тяжести чаще в группах 3, 4, 5 и 6, т.е. у детей с 3 до 18 лет.

Заключение

Значимого различия в возрастном составе госпитализированных детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 не обнаружено – заболевают дети любого возраста.

При развитии у исследованных пациентов детского возраста новой коронавирусной инфекции в 79 % случаев возникала лихорадка, а 21 % – протекали афебрильно. Чаще всего у детей имела место субфебрильная и фебрильная температура тела. Пиретическая температурная реакция чаще отмечалась во второй возрастной группе пациентов. В 52 % случаев SARS-CoV-2 протекала у детей с жалобами на кашель. По топическому расположению чаще (69 % случаев) встречалась клиническая картина острого фарингита; в 14 % случаев верифицирована пневмония.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у изученных пациентов детского возраста протекала без осложнений и в не тяжелой степени тяжести (100 %). Легкая степень тяжести заболевания отмечалась чаще у детей 3–18 лет.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). М. : Министерство здравоохранения РФ, 2021. 232 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
3. Миржалолов М. М. угли, Хакимова Р. А. Клинические особенности течения инфекции COVID 19 у детей // FORCIPE. 2021. № 4. С. 67.
4. Османов И. М., Алексеева Е. И., Мазанкова Л. Н., Захарова И. Н. [и др.]. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / под ред. А. И. Хрипуна. М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 92 с.
5. Александрович Ю. С., Байбарина Е. Н., Баранов А. А., Вишнева Е. А. [и др.]. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (sARs-cov-2) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 2. С. 103–118. doi: 10.15690/pf.v17i2.2096
6. Богданьянц И. В., Безрукова Д. А., Джумагазиев А. А. [и др.]. Медицинская реабилитация ребенка дошкольного возраста с крайне тяжелым течением COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2022. № 2. С. 96–101.
7. Петров М. С., Хан М. А. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. 2021. Т. 20, № 4. С. 4–15.
8. Касвинов С. Г. Система Выготского. Книга 1: Обучение и развитие детей и подростков : монография [авт. послесл. Э. Н. Егорова]. Харьков : Райдер, 2013. 460 с.
9. Макарова М. Р., Лямина Н. П., Сомов Д. А. [и др.]. Физическая реабилитация при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 : учеб.-метод. пособие. М., 2020. 84 с.
10. Османов И. М., Хегай И. М., Трунина И. И [и др.]. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19 у детей // Иммунология. 2022. № 2. С. 217–223.
11. Орлов М. М., Петелина Е. В., Орлов М. А. Предварительные результаты восстановительного лечения пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции в условиях многопрофильного центра восстановительного лечения // Боткинские чтения. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (23–24 апреля 2021 г.). СПб. : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. С. 211.
12. Русинова Д. С., Никонов Е. Л., Намазова-Баранова Л. С. [и др.]. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве // Педиатрическая фармакология. 2020. № 2. С. 95–101.
13. Rowley A. H., Shulman S. T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children // The Journal of clinical investigation. 2020. Vol. 130, iss. 11. P. 5619–5621. doi: 10.1172/JCI143840

References

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 14 (27.12.2021) = Temporary methodological recommendations Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (December 27, 2021).* Moscow: Mini-sterstvo zdravookhraneniya RF, 2021:232. (In Russ.)
2. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 godu: Gosudarstvennyy doklad = On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report.*

Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2022:340. (In Russ.)
3. Mirzhalolov M.M. ugli, Khakimova R.A. Clinical features of the course of COVID-19 in children. *FORCIPE*. 2021;(4):67. (In Russ.)
4. Osmanov I.M., Alekseeva E.I., Mazankova L.N., Zakharova I.N. et al. *Klinicheskiy protokol lecheniya detey s novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19), nakhodyashchikhsya na statsionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoy sistemy zdravookhraneniya goroda Moskvy = Clinical Protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (Covid-19), which are on the inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow*. Moscow: GBU «NIIOZMM DZM», 2021:92. (In Russ.)
5. Aleksandrovich Yu.S., Baybarina E.N., Baranov A.A., Vishneva E.A. et al. Conducting children with a disease caused by a new coronavirus infection (sARs-cov-2). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):103–118. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v17i2.2096
6. Bogdan'yants I.V., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A. et al. Medical rehabilitation of a preschool child with an extremely severe course of Covid-19. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022;(2):96–101. (In Russ.)
7. Petrov M.S., Khan M.A. Medical rehabilitation of children who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of recovery medicine*. 2021;20(4):4–15. (In Russ.)
8. Kasvinov S.G. *Sistema Vygotskogo. Kniga 1: Obuchenie i razvitie detey i podrostkov: monografiya [avt. poslesl. E. N. Egorova] = Vygotsky system. Book 1: Education and development of children and adolescents: Monograph [author of afterwords E.N. Egorov]*. Khar'kov: Rayder, 2013:460. (In Russ.)
9. Makarova M.R., Lyamina N.P., Somov D.A. et al. *Fizicheskaya reabilitatsiya pri pnevmonii, assotsiirovannoy s COVID-19: ucheb.-metod. posobie = Physical rehabilitation for pneumonia associated with COVID-19: textbook.* Moscow, 2020:84. (In Russ.)
10. Osmanov I.M., Khegay I.M., Trunina I.I et al. Immunopathogenesis of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. *Immunologiya = Immunology*. 2022;(2):217–223. (In Russ.)
11. Orlov M.M., Petelina E.V., Orlov M.A. Preliminary results of the restoration treatment of patients after a new coronavirus infection under the conditions of a multidisciplinary rehabilitation treatment center. *Botkinskie chteniya. Vserossiyskiy terapevticheskiy kongress s mezhdunarodnym uchastiem (23–24 aprelya 2021 g.) = Botkin readings. All - Russian therapeutic Congress with international participation (April 23-24, 2021).* Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya «Chelovek i ego zdorov'e», 2021:211. (In Russ.)
12. Rusinova D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S. et al. The first results of observation of children who have chilled COVID-19 in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2020;(2):95–101. (In Russ.)
13. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):5619–5621. doi: 10.1172/JCI143840

Информация об авторах / Information about the authors

Людмила Александровна Мусатова
кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой педиатрии,
Медицинский институт, Пензенский государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: musatova-1970@mail.ru

Lyudmila A. Musatova
Candidate of medical sciences, head of the sub-department of pediatrics, Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Людмила Ивановна Краснова
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lik72@list.ru

Lyudmila I. Krasnova
Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of pediatrics, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Владимир Сергеевич Бурлаков
студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: vburlakow@mail.ru

Vladimir S. Burlakov
Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Дарья Сергеевна Хаярова
студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pediatrkafedra@yandex.ru

Dar'ya S. Khayarova
Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.04.2023

Принята к публикации / Accepted 11.06.2023

УДК 616.33-616.895.4-159.9.07
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-11

Влияние уровня депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта

А. Е. Шкляев[1], Ю. И. Галиханова[2], Д. А. Толмачев[3]

[1,2,3]Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

[1]shklyaevaleksey@gmail.com, [2]galihanova_julia@mail.ru, [3]truth84@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели*. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта являются актуальной проблемой гастроэнтерологии, так как симптомы диспепсии являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В возникновении и развитии данных расстройств очень часто в роли причинного фактора могут выступать хронический стресс и депрессия. Цель данного исследования – определить влияние депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. *Материалы и методы*. Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 48 человек как с функциональной диспепсией, так и без данных симптомов. Проведена сравнительная оценка уровня депрессии и стресса у исследуемых групп лиц, влияние вышеуказанных психологических состояний на висцеральную гиперчувствительность желудка. *Результаты*. Выявлены статистически значимые различия показателей депрессии и стресса у лиц с функциональными расстройствами желудка в сравнении с группой исследуемых без таковых симптомов. Также обнаружены статистически значимые корреляционные связи температуры употребляемой в питьевом тесте воды с такими параметрами, как объем выпитой жидкости ($r = –0{,}966$, $p < 0{,}05$), а также уровень депрессии и стресса ($r = –0{,}990$, $p < 0{,}05$ и $r = –0{,}953$, $p < 0{,}05$). *Выводы*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с повышенным уровнем стресса и депрессии характеризуются снижением порога температурной чувствительности слизистой желудка, что приводит к возникновению симптомов функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, висцеральная гиперчувствительность, депрессия, стресс

Для цитирования: Шкляев А. Е., Галиханова Ю. И., Толмачев Д. А. Влияние уровня депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 104–112. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-11

Effect of depression and stress level on the functional state of the gastrointestinal tract

A.E. Shklyaev[1], Yu.I. Galikhanova[2], D.A. Tolmachev[3]

[1,2,3]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

[1]shklyaevaleksey@gmail.com, [2]galihanova_julia@mail.ru, [3]truth84@mail.ru

Abstract. *Background*. Functional diseases of the gastrointestinal tract are an actual problem of gastroenterology, since the symptoms of dyspepsia are one of the most common reasons for seeking medical help. In the occurrence and development of these disorders, chronic stress and depression can often act as a causative factor. The purpose of this study is to determine the effect of depression and stress on the functional state of the gastrointestinal

© Шкляев А. Е., Галиханова Ю. И., Толмачев Д. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

tract. *Materials and methods.* A cross-sectional study was conducted in 48 people with and without functional dyspepsia. A comparative assessment of the level of depression and stress in the studied groups of people, the impact of the above psychological conditions on the visceral hypersensitivity of the stomach was carried out. *Results.* Statistically significant differences in the indicators of depression and stress in persons with functional disorders of the stomach were revealed in comparison with the group of subjects without such symptoms. Statistically significant correlations were also found between the temperature of the water used in the drinking test and such parameters as the amount of fluid drunk ($r=-0.966$, $p<0.05$), as well as the level of depression and stress ($r=-0.990$, $p<0.05$ and $r=-0.953$, $p<0.05$). *Conclusions.* The results obtained indicate that patients with increased levels of stress and depression are characterized by a decrease in the temperature sensitivity threshold of the gastric mucosa, which in turn leads to symptoms of functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, visceral hypersensitivity, depression, stress

For citation: Shklyaev A.E., Galikhanova Yu.I., Tolmachev D.A. Effect of depression and stress level on the functional state of the gastrointestinal tract. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):104–112. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-11

Введение

Функциональные расстройства верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся к весьма распространенной патологии. Данные заболевания имеют как медицинскую, так и социальную значимость в связи с тем, что они часто выявляются у лиц молодого трудоспособного возраста [1]. Функциональная диспепсия (ФД) является одним из функциональных желудочно-кишечных расстройств, которое вызывает ряд симптомов со стороны верхних отделов брюшной полости (боль и/или жжение в эпигастральной области, постпрандиальную полноту или раннее насыщение), необъяснимых при обычном клиническом обследовании. По данным крупных популяционных исследований, ее распространенность колеблется от 10 до 30 % во всем мире (в зависимости от страны и обследуемой когорты).

ФД в зависимости от преобладания тех или иных симптомов классифицируется на два основных варианта (Римские критерии IV, 2016 г.): эпигастральный болевой синдром (ЭБ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). Возможно сочетание ПДС с ЭБ у одного и того же пациента (смешанная форма ФД – СФ ФД), а также трансформация одной формы ФД в другую.

Патофизиология ФД остается до конца не изученной, но предполагаются сложные этиологические факторы, такие как нарушение желудочной аккомодации, замедленное опорожнение желудка, гиперчувствительность желудка, дисфункция оси кишечник-мозг и изменения микробиоты ЖКТ. Факторы риска развития ФД включают сопутствующие психологические расстройства, острый гастроэнтерит, женский пол, курение, использование нестероидных противовоспалительных препаратов [2–11].

Таким образом, возникает необходимость поиска методов, направленных на более раннее выявление функциональных состояний, предшествующих структурным заболеваниям. В связи с тем, что расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и стресс, связаны с ФД и могут предшествовать дебюту симптоматики [12, 13], одним из таких методов могут служить опросники на выявление данных состояний (шкала психологического стресса PSM-25, шкала депрессии Бека).

Цель исследования: определить влияние депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

В исследование были включены 48 человек. Работа проводилась на базе Ижевской государственной медицинской академии Минздрава России. От каждого участника было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом.

Критерии включения:

1) диагноз «функциональная диспепсия», основанный на соответствии симптомов «Римским критериям IV пересмотра» (2016);

2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 40 лет.

Критерии исключения:

1) наличие органических заболеваний желудочно-кишечного тракта;

2) наличие симптомов тревоги (беспричинного похудания, лихорадки, рвоты с кровью, мелены, дисфагии, анемии, лейкоцитоза, увеличения скорости оседания эритроцитов, онкологических заболеваний у кровных родственников);

3) хронические заболевания в стадии декомпенсации;

4) беременность и период грудного вскармливания;

5) отказ от участия в исследовании.

Сформировано две группы: 24 пациента с ФД (из них ПДС – 12, ЭБ – 6 и СФ ФД – 6 человек) и 24 человека без данных симптомов. Обследуемые группы лиц были сопоставимы по половозрастным показателям.

Для определения психоэмоционального состояния все участники отвечали на вопросы опросников (шкала психологического стресса PSM-25, шкала депрессии Бека). Функциональное состояние желудка оценивали с помощью питьевого теста, который проводили четырехкратно натощак с негазированной водой разной температуры (25, 30, 35, 40 °С) до чувства полного насыщения с последующей фиксацией выпитых объемов. Сравнительный анализ проводился с учетом набранных баллов по психологическим шкалам.

Все статистические анализы проводились с использованием программы Microsoft Office Excel 2013, Statistica 10.0. Данные представлены как среднее значение (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Достоверность различий определялась по t-критерию Уилкоксона для зависимых выборок, по t-критерию Манна – Уитни для независимых выборок. Определение корреляционных взаимосвязей проводилось с использованием критерия Спирмена. Значения $p < 0{,}05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Возраст участников исследования составил от 20 до 28 лет (в среднем 22,1 ± 0,4 года). Количество женщин преобладало над количеством мужчин (66,7 против 33,3 % соответственно). Симптомы ФД по результатам опроса были выявлены у половины опрошенных. Результаты психологических опросников представлены на рис. 1, 2.

У всех участников исследования результаты по шкале стресса варьировали от 56 до 118 баллов (в среднем составили 86,6 ± 16,1 балла). Средний уровень стресса был обнаружен у 25,0 % опрошенных (рис. 1). У 16,7 % ре-

спондентов наблюдалась депрессия легкой степени (средний показатель 7,1 ± 4,4 балла) (рис. 2).

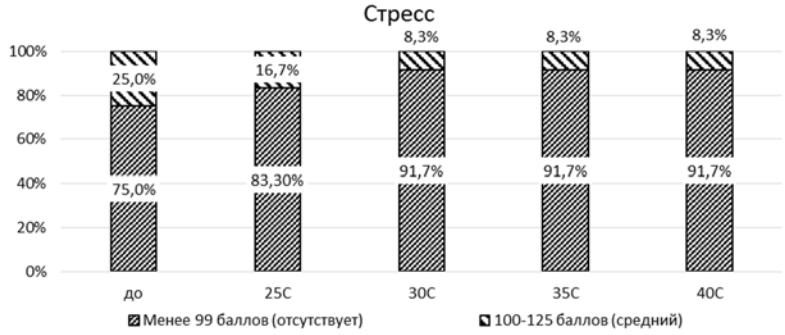


Рис. 1. Результаты шкалы уровня стресса PSM-25, %

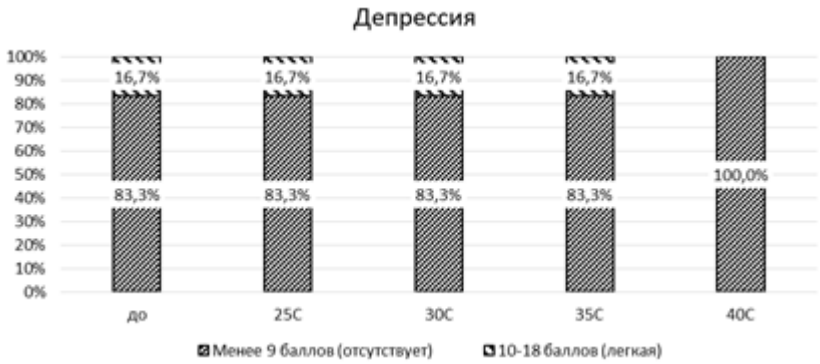


Рис. 2. Результаты шкалы определения уровня депрессии Бека, %

До начала эксперимента показатель депрессии у лиц с симптомами ФД был статистически значимо выше, чем у исследуемых без таковых симптомов (9,8 ± 3,1 и 4,5 ± 4,1 балла соответственно) ($p < 0,05$). Самый высокий показатель по шкале Бека наблюдался у участников с СФ ФД и был равен 12,5 ± 4,9 балла. Стоит отметить, что у лиц данной группы также были самые высокие средние баллы по уровню стресса (109 ± 12,7 балла) (рис. 3, 4).

При употреблении воды 25 °С температуры (T) отмечается более низкий показатель депрессии у лиц без симптомов ФД ($p < 0,05$) (рис. 3). Уровень стресса после приема воды незначимо уменьшился практически у всех исследуемых групп за исключением пациентов с синдромом ЭБ ($p > 0,05$) (рис. 4).

При употреблении воды 30 °С показатели обеих групп исследуемых значимо не различаются, отмечается тенденция к снижению уровня стресса по сравнению с исходными данными. Показатели депрессии у опрошенных без ФД существенно ниже, чем у лиц с симптомами ФД – 2,7 ± 2,9 и 7,5 ± 2,8 балла соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

При температуре питьевой воды 35 °С наблюдается достоверно значимое различие между показателем стресса у здоровых лиц и обследуемых с ФД (65,0 ± 11,6 и 80,8 ± 17,3 соответственно, $p < 0,05$) (рис. 4). Уровень депрессии

более чем в 6 раз ниже у лиц без ФД ($p < 0,01$) (рис. 3). Также нужно отметить уменьшение уровня стресса на 16,7 % у лиц без симптомов ФД по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

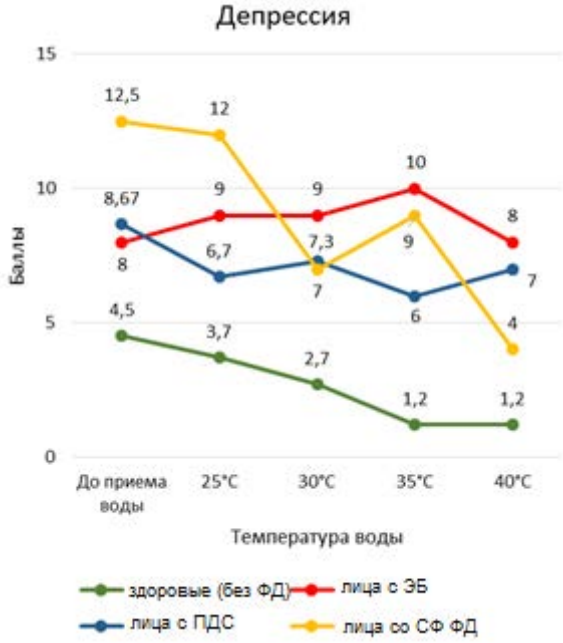


Рис. 3. Показатели депрессии у исследуемых с разными синдромами ФД

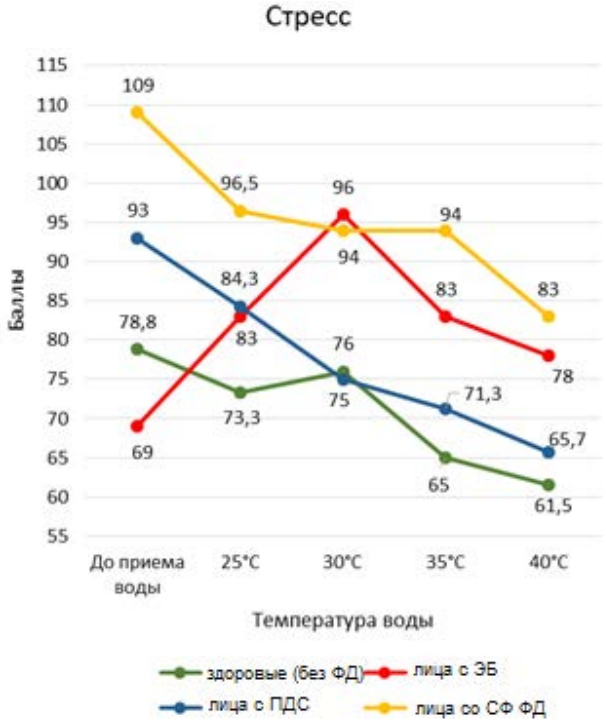


Рис. 4. Показатели уровня стресса у исследуемых с разными синдромами ФД

Употребление натощак воды 40 °С характеризовалось снижением показателей стресса как у здоровых ($p < 0,05$), так и у лиц с ФД ($p < 0,01$) на 21,9 и 22,1 % по сравнению с исходными данными (рис. 4). Также отмечались более низкие показатели уровня депрессии у респондентов без ФД: 1,2 ± 1,6 балла ($p < 0,05$).

В результате проведенного питьевого теста с водой разной температуры были определены значимые корреляционные взаимосвязи между температурой употребляемой воды и объемом выпитой жидкости ($r = –0,966$, $p < 0,05$), а также уровнем депрессии и стресса ($r = –0,990$, $p < 0,05$ и $r = –0,953$, $p < 0,05$). С повышением температуры воды отмечается уменьшение объема выпитой жидкости, а также более низкие показатели по шкалам депрессии и уровня стресса.

Выраженное уменьшение объема выпитой воды при увеличении температуры принимаемой жидкости наблюдалось у лиц с повышенным уровнем депрессии (уменьшение объема воды $T = 30$ °С на 50 %, $T = 35$ °С – на 75 %, $T = 40$ °С – на 58,3 % по сравнению с объемом воды $T = 25$ °С), а также у исследуемых с повышенным уровнем стресса (уменьшение объема воды $T = 35$°С на 51,8 %, $T = 40$ °С – на 69,3 % по сравнению с объемом воды $T = 25$ °С).

Обсуждение

Имеющиеся в литературе данные указывают, что в возникновении и течении заболеваний ЖКТ особую роль играют психосоматические факторы. В большинстве случаев у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ имеются поведенческие расстройства, такие как тревога, стресс или депрессия. Результатом хронического стресса является депрессия, которая приводит к анатомическим и биохимическим изменениям в корковых и подкорковых структурах мозга, вызывая нарушение синтеза нейромедиаторов, в том числе серотонина, воздействующих не только на функции ЖКТ, но и на другие функции автономной нервной системы [13].

В представленном исследовании обнаружены более высокие показатели стресса и депрессии у лиц с ФД, что согласуется с мнением других исследователей. В ходе проведенного питьевого теста выраженное уменьшение объема выпитой воды при увеличении температуры принимаемой жидкости наблюдалось у лиц с повышенным уровнем депрессии, а также у исследуемых с повышенным уровнем стресса. Вышеуказанные изменения могут свидетельствовать либо о более быстром снижении порога температурной чувствительности слизистой желудка у данных лиц, либо о прогрессирующем нарушении рефлекторной аккомодации желудка при воздействии воды более высокой температуры, приводя тем самым к более быстрому чувству насыщения и уменьшению объема выпиваемой воды.

В ходе исследования выявлено снижение показателей депрессии и стресса при ежедневном употреблении питьевой воды, что свидетельствует о ее благоприятном воздействии на организм человека, в том числе на его психоэмоциональный статус.

Интерпретация выявленных взаимосвязей представлена на рис. 5.

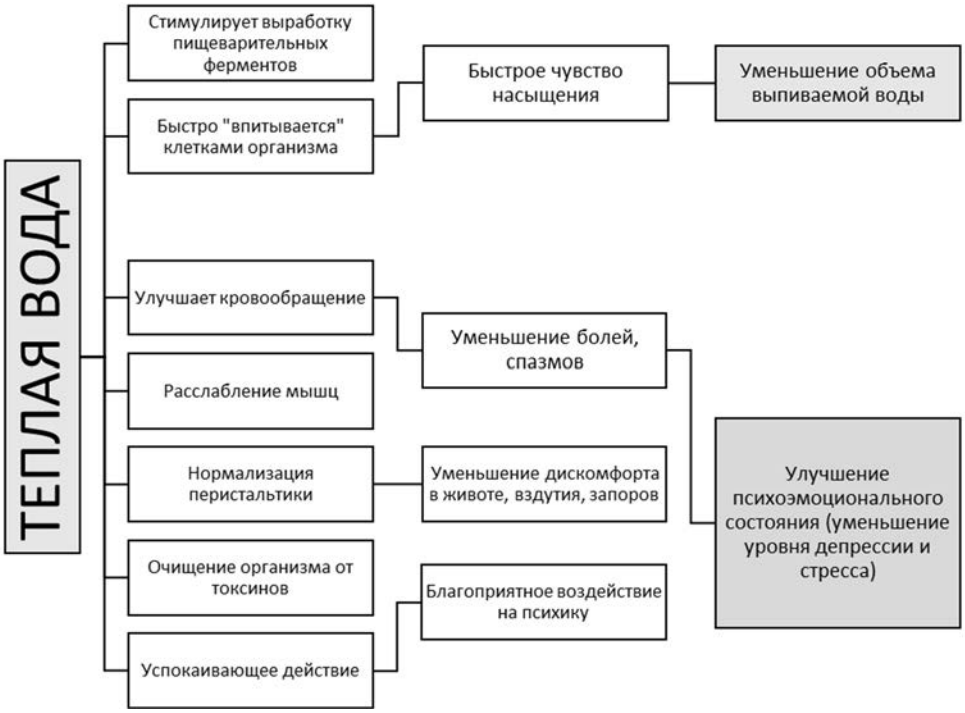


Рис. 5. Взаимосвязи между температурным режимом,
объемом выпитой жидкости и результатами психологического тестирования

Заключение

Определены функциональные психоэмоциональные состояния, характеризующиеся снижением порога температурной чувствительности слизистой оболочки желудка и/или прогрессирующим нарушением рефлекторной аккомодации желудка при воздействии воды более высокой температуры, – это высокие показатели стресса и депрессии. Снижение показателей депрессии и стресса при ежедневном употреблении теплой питьевой воды свидетельствует о ее благоприятном воздействии на организм человека, в том числе на его психоэмоциональный статус.

Список литературы

1. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит // Педиатр. 2018. Т. 9, № 1. С. 77–83. doi: 10.17816/PED9177-83
2. Black C. J., Houghton L. A., Ford A. C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines // Therap Adv Gastroenterol. 2018. Vol. 11. P. 1–17. doi: 10.1177/1756284818805597
3. Ford A. C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis // Gut. 2015. Vol. 64. P. 1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843
4. Дичева Д. Т., Субботина Ю. С., Бектемирова Л. Г., Андреев Д. Н. Функциональная диспепсия: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Медицинский совет. 2019. № 3. С. 18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-18-25
5. Куглер Т. Е. Перспективы использования новой методики ультразвукового исследования желудка с питьевой нагрузкой в диагностике функциональной диспепсии // Новости медицины и фармации. 2013. № 6 (478). С. 65–68. ID: 21044050

6. Осадчук М. А., Свистунов А. А., Балашов Д. В., Осадчук М. М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 12. С. 1539–1544. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201190
7. Шкляев А. Е., Шутова А. А., Бессонов А. Г., Максимов К. В. Особенности проявлений функциональной диспепсии у студентов медицинского вуза различных лет обучения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 9 (181). С. 24–28. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28
8. Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Шутова А. А., Максимов К. В., Григорьева О. А. Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии // Медицинский Совет. 2022. № 15. С. 12–19. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19
9. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М. : СТ-Принт, 2015. С. 40.
10. Джаалар М. [и др.]. Эффективность ребамипида при органической и функциональной диспепсии: систематический обзор и метаанализ // Пищеварительные заболевания и науки. 2018. № 63. С. 1250–1260.
11. Маев И. В., Дичева Д. Т., Щегланова М. П. [и др.]. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2016. № 2. С. 5–10.
12. Шкляев А. Е., Горбунов Ю. В., Галиханова Ю. И., Максимов К. В. Влияние температуры питьевой воды на психоэмоциональный статус при функциональной диспепсии // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2020. № 1. С. 52–54.
13. Плотникова Е. Ю., Грачева Т. Ю., Москвина Я. В. Влияние психосоматических факторов на течение заболеваний органов пищеварения // Русский медицинский журнал. 2017. № 10. С. 754–759.

References

1. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Functional dyspepsia and chronic gastritis. *Pediatr = Pediatrician*. 2018;9(1):77–83. (In Russ.). doi: 10.17816/PED9177-83
2. Black C.J., Houghton L.A., Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1–17. doi: 10.1177/1756284818805597
3. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64:1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843
4. Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Bektemirova L.G., Andreev D.N. Functional dyspepsia: from pathogenesis to therapeutic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2019;(3):18–25. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-18-25
5. Kugler T.E. Prospects for using the new methodology of ultrasound examination of the stomach with drinking load in the diagnosis of functional dyspepsia. *Novosti meditsiny i farmatsii = Medicine and pharmacy news.* 2013;(6):65–68. (In Russ.). ID: 21044050
6. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Balashov D.V., Osadchuk M.M. Functional dyspepsia: a diversified problem of gastroenterology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2021;93(12):1539–1544. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2021.12.201190
7. Shklyaev A.E., Shutova A.A., Bessonov A.G., Maksimov K.V. Features of manifestations of functional dyspepsia in students of a medical university of various years of study. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2020;(9):24–28. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28
8. Shklyaev A.E., Kazarin D.D., Shutova A.A., Maksimov K.V., Grigor'eva O.A. The prazistokinin role of cholecystokin in functional dyspepsia. *Meditsinskiy Sovet = Medical advice*. 2022;(15):12–19. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19

9. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Funktsional'naya dispepsiya: epidemiologiya, klassifikatsiya, etiopatogenez, diagnostika i lechenie = Functional dyspepsia: epide-miology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment*. Moscow: ST-Print, 2015:40. (In Russ.)
10. Dzhaalar M. et al. The efficiency of rebepide with organic and functional dyspepsia: systematic review and metaanalysis. *Pishchevaritel'nye zabolevaniya i nauki = Digestive diseases and science*. 2018;(63):1250–1260. (In Russ.)
11. Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P. et al Functional dyspepsia in the light of Roman criteria of the 4th revision (2016). *Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.) = Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;(2):5–10. (In Russ.)
12. Shklyaev A.E., Gorbunov Yu.V., Galikhanova Yu.I., Maksimov K.V. The effect of the pace of drinking water on the psycho-emotional status with functional dyspepsia. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov = Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples*. 2020;(1):52–54. (In Russ.)
13. Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Moskvina Ya.V. The effect of psychosomatic factors on the course of diseases of the digestive organs. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal*. 2017;(10):754–759. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Алексей Евгеньевич Шкляев
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия (Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)

E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

Aleksey E. Shklyaev
Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of faculty therapy with courses of endocrinology and hematology, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Юлия Ивановна Галиханова
аспирант, Ижевская государственная медицинская академия (Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)

E-mail: galihanova_julia@mail.ru

Yuliya I. Galikhanova
Postgraduate student, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Денис Анатольевич Толмачев
доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Ижевская государственная медицинская академия (Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)

E-mail: truth84@mail.ru

Denis A. Tolmachev
Doctor of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of public health, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov street, Izhevsk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 27.03.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 23.04.2023

Принята к публикации / Accepted 10.05.2023

К А Р Д И О Л О Г И Я

C A R D I O L O G Y

УДК 616.12-008.318
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-12

Миокардиальный фиброз при фибрилляции предсердий: гистологические и кардиографические предикторы

Р. Ф. Рахматуллов[1], Ф. К. Рахматуллов[2], Н. А. Тимофеева[3]

[1,2]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
[3]Клиническая больница № 6 имени Г. А. Захарьина, Пенза, Россия
[2]pgu-vb2004@mail.ru, [3]hosp6@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели*. Образование фиброза миокарда является ведущим механизмом возникновения фибрилляции предсердий (ФП). В связи с этим патогенетически целесообразна попытка предупреждения развития фиброза миокарда и его лечение. В последние годы появились сообщения, посвященные ранней диагностике фиброза миокарда с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Поэтому, чтобы понять клиническое значение фиброза миокарда, необходимо сопоставить морфологические и электрокардиографические показатели. Целью данной работы было изучение гистологических и кардиографических предикторов миокардиального фиброза при ФП. *Материалы и методы*. В исследование были включены 64 больных с ЭКГ-документированной ФП, которые были разделены на три группы. В группу 1 вошли 20 женщин в возрасте 27–43 лет, в группу 2 – 21 женщина в возрасте 47–52 лет, а в 3 группу – 23 женщины в возрасте 54–68 лет. Данные ЭКГ сравнивали с распространенностью фиброза в левом предсердии, правом предсердии и пучке Бахмана. *Результаты*. Установлено, что фиброз миокарда замедляет проведение возбуждения по предсердиям. Ширина предсердного зубца (Р) в возрасте 27–43 лет составляет 137,1 ± 1,7 мс, к возрасту 47–52 лет увеличивается на 7,2 % ($p < 0,001$), а к возрасту 54–68 лет – на 13,8 % ($p < 0,001$). Показана связь клинических проявлений ФП с шириной зубца Р ($p < 0,001$), дисперсией зубца Р ($p < 0,001$) и шириной второй фазы зубца Р в отведении V1 на ЭКГ ($p < 0,001$). *Выводы*. Полученные данные показывают взаимосвязь между морфологической структурой и клинико-электрокардиографическими признаками фиброза миокарда предсердий при ФП.

Ключевые слова: фиброз миокарда, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Рахматуллов Р. Ф., Рахматуллов Ф. К., Тимофеева Н. А. Миокардиальный фиброз при фибрилляции предсердий: гистологические и кардиографические предикторы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 113–123. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-12

Myocardial fibrosis during atrial fibrillation: histological and cardiographic predictors

R.F. Rakhmatullov[1], F.K. Rakhmatullov[2], N.A. Timofeeva[3]

[1,2]Penza State University, Penza, Russia
[3]Clinical Hospital No.6 named after G.A. Zakhariyin, Penza, Russia
[2]pgu-vb2004@mail.ru, [3]hosp6@yandex.ru

© Рахматуллов Р. Ф., Рахматуллов Ф. К., Тимофеева Н. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. Background. The formation of myocardial fibrosis is the leading mechanism for occurrence of atrial fibrillation (AF). In this regard, an attempt to prevent development of myocardial fibrosis and its treatment is pathogenetically expedient. In recent years, there have been reports on the early diagnosis of myocardial fibrosis using electrocardiography (ECG). Therefore, in order to understand the clinical significance of myocardial fibrosis, it is necessary to compare morphological and ECG parameters. The purpose of this work is to study the histological and cardiographic predictors of myocardial fibrosis in AF. *Material and methods.* The study includes 64 patients with ECG – documented AF, which divided into three groups. The first group includes 20 women aged 27-43 years, the 2nd group – 21 women aged 47-52 years, and the 3rd group – 23 women aged 54-68 years. ECG data compared with the prevalence of fibrosis in the left atrium, right atrium, and Bachmann's bundle. *Results.* It has been established that myocardial fibrosis slows down the conduction of excitation through the atria. The width of the atrial wave (P) at the age of 27-43 years is 137.1±1.7 ms, by the age of 47-52 years it increases by 7.2% ($p<0.001$), and by the age of 54-68 years – by 13 .8% ($p<0.001$). The relationship between the clinical manifestations of AF and the P wave width ($p<0.001$), P wave dispersion ($p<0.001$) and the width of the second phase of the P wave in lead V1 on the ECG ($p<0.001$) was shown. *Results.* It has been established that the area of myocardial fibrosis in AF increases with age. At the age of 27-43 years, the fibrosis area is 17.8%, 47-52 years old – 24.3%, and at 54-68 years old – 26.1%. It was found that myocardial fibrosis in AF slows down the conduction of excitation through the atria. The width of the atrial wave (P) at the age of 27-43 years is 137.1±1.7 ms, by the age of 47-52 years it increases by 7.2% ($p<0.001$), and by the age of 54-68 years by 13, 8% ($p<0.001$). Atrial myocardial fibrosis was shown to be associated with P wave width ($p<0.001$), P wave dispersion ($p<0.001$) and P wave second phase width in lead V1 on ECG ($p<0.001$). *Conclusions.* Received data shows a close relation between the morphological structure and ECG signs of atrial myocardial fibrosis in AF.

Keywords: myocardial fibrosis, atrial fibrillation

For citation: Rakhmatullov R.F., Rakhmatullov F.K., Timofeeva N.A. Myocardial fibrosis during atrial fibrillation: histological and cardiographic predictors. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):113–123. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-12

Введение

Исследование морфологического субстрата фибрилляции предсердий является одной из актуальных проблем современной кардиологии и медицины [1–6].

Традиционно считалось, что морфологическим субстратом возникновения фибрилляции предсердий является кардиосклероз, митральный стеноз и тиреотоксикоз [7, 8].

В исследованиях последних лет установлен неоднородный характер морфологических и электрических процессов, протекающих в предсердиях при фибрилляции предсердий на этапах репродуктивного старения, что позволяет выделить различные виды фиброза миокарда [9, 10].

Морфологические исследования ряда авторов показали, что фиброз миокарда предсердий является субстратом возникновения предсердной аритмии, однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи морфологического и электрического субстрата в возникновении фибрилляции предсердий (ФП), в доступной литературе мы не нашли [11, 12].

Цель исследования: изучить гистологические и кардиографические предикторы миокардиального фиброза при фибрилляции предсердий.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 64 пациентки с документированными на электрокардиограмме пароксизмами фибрилляции предсердий (ПФП). Все пациентки были разделены на три группы: в группу 1 вошли 20 женщин в возрасте 27–43 лет (средний возраст 34,8 ± 2,1 года), в группу 2 – 21 женщина в возрасте 47–52 лет (средний возраст 46,3 ± 1,8 года), в группу 3 – 23 женщины в возрасте 54–68 лет (средний возраст 56,8 ± 2,4 года).

Согласно классификации STRAW+10 [13] женщины группы 1 находились в репродуктивном периоде, группы 2 – в перименопаузе, а группы 3 – в менопаузе.

Результаты исследований обрабатывали с помощью программы Statistica 10. Полученные данные выражали в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – средняя ошибка M. Достоверность различий между измеряемыми величинами определяли по критерию Стьюдента и точному методу Фишера, параметры корреляционной связи между ними – по методу наименьших квадратов.

Результаты и их обсуждение

Одним из распространенных методов диагностики фиброза миокарда предсердий является электрокардиография (ЭКГ). В настоящее время установлены ЭКГ-критерии замедления проведения возбуждения в предсердиях на фоне фиброзного поражения миокарда [14, 15]. Данные, представленные в табл. 1, характеризуют влияние фиброза миокарда на распространение возбуждения по предсердиям.

Таблица 1

Оценка ЭКГ-показателей фиброза миокарда предсердий в группах больных ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	1	2	3
Ширина зубца Р во II стандартном отведении, мс	137,1 ± 1,7	146,8 ± 2,1 $p_{1\text{-}2} < 0{,}001$	156,9 ± 2,0 $p_{1\text{-}3} < 0{,}001$ $p_{2\text{-}3} < 0{,}001$
Дисперсия зубца Р во II стандартном отведении, мс	51,7 ± 1,6	59,3 ± 1,2 $p_{1\text{-}2} < 0{,}001$	70,8 ± 1,4 $p_{1\text{-}3} < 0{,}001$ $p_{2\text{-}3} < 0{,}001$
Ширина второй фазы зубца Р в отведении V_1, мс	46,4 ± 1,1	56,8 ± 1,2 $p_{1\text{-}2} < 0{,}001$	68,6 ± 1,3 $p_{1\text{-}3} < 0{,}001$ $p_{2\text{-}3} < 0{,}001$

Из полученных результатов видно, что ширина зубца Р во II стандартном отведении по сравнению с группой 1 в группе 2 была больше на 7,2 % ($p < 0{,}001$), в группе 3 – на 13,8 % ($p < 0{,}001$), а по сравнению со группой 2 в группе 3 – больше на 12,9 % ($p < 0{,}001$). Аналогичная тенденция выявлена с дисперсией зубца Р во II стандартном отведении и шириной второй фазы зубца Р в отведении V_1 (табл. 4).

Полученные ЭКГ-проявления фиброза предсердий были сопоставлены с результатами российско-британского исследования по структурным нарушениям предсердий при фибрилляции предсердий [16]. В рамках данного исследования также проводилась процентная оценка распространения фиброза

предсердий в миокарде левого предсердия (ЛП) между верхними легочными венами (ЛВ), верхними и нижними ЛВ, нижними ЛВ, правого предсердия (ПП) и пучка Бахмана у больных с ФП и без нее [16] (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка процента распространения фиброза миокарда левого предсердия, правого предсердия и пучка Бахмана у больных с фибрилляцией предсердий и без нее ($M \pm m$)

Показатель	Больные без ФП ($n = 10$)	Больные с ФП ($n = 20$)	p
ЛП между верхними ЛВ	7,0 ± 1,6	22,0 ± 2,9	<0,001
ЛП между верхними и нижними ЛВ	6,0 ± 0,95	25 ± 2,9	<0,001
ЛП между нижними ЛВ	5,0 ± 0,95	26 ± 4,0	<0,001
Правое предсердие	8,0 ± 1,58	28 ± 3,4	<0,001
Пучок Бахмана	8,0 ± 1,26	25 ± 3,1	<0,001

Как видно из табл. 2, у пациентов с фибрилляцией предсердий площадь фиброза ЛП между верхними ЛВ больше на 214,3 % ($p < 0,001$), ЛП между верхними и нижними ЛВ – на 316,7 % ($p < 0,001$), ЛП между нижними ЛВ – на 420 % ($p < 0,001$), правом предсердии – на 250,0 % ($p < 0,001$), пучке Бахмана – на 212,5 % ($p < 0,001$), по сравнению с больными без ФП.

На основании полученных данных выявлено (табл. 2), что при площади фиброза 5–8 % ПФП не возникают, а при увеличении площади фиброза до 25–28 % ($p < 0,001$) формируется морфологический субстрат для возникновения аритмии. Анализ данных также показал (табл. 2), что площадь фиброза отличается на 2–3 % в различных участках предсердий, а следовательно, возникает разная скорость проведения возбуждения и дисперсия рефрактерного периода в предсердиях, что является электрофизиологическим субстратом возникновения фибрилляции предсердий [16].

Следующим этапом анализа полученных данных было выявление связи между клиническими проявлениями и электрокардиографическим субстратом фиброза миокарда предсердий. Для этого проводился корреляционный анализ между клиническими проявлениями ФП и ЭКГ-критериями фиброза миокарда предсердий. Результаты исследования представлены в табл. 3–5 и на рис. 1–3.

Таблица 3

Корреляционная связь между клиническими проявлениями ФП и ЭКГ-показателями в группе 1

Показатель	Ширина зубца Р во II стандартном отведении	Дисперсия зубца Р во II стандартном отведении	Ширина второй фазы зубца Р в отведении V_1
1	2	3	4
Клинические проявления ФП по классификации EHRA	+0,973 $p < 0,001$	+0,964 $p < 0,001$	+0,979 $p < 0,001$
Частота пароксизмов ФП в год	+0,959 $p < 0,001$	+0,978 $p < 0,001$	+0,942 $p < 0,001$

Окончание табл. 3

1	2	3	4
Продолжительность пароксизмов ФП, мин	+0,977 $p < 0,001$	+0,967 $p < 0,001$	+0,974 $p < 0,001$
Количество экстрасистолической аритмии в сутки	+0,877 $p < 0,01$	+0,982 $p < 0,001$	+0,80 $p < 0,01$
Диаметр левого предсердия, мм	+0,978 $p < 0,001$	+0,827 $p < 0,001$	+0,962 $p < 0,001$

Таблица 4

Корреляционная связь между клиническими проявлениями ФП и ЭКГ-показателями в группе 2

Показатель	Ширина зубца Р во II стандартном отведении	Дисперсия зубца Р во II стандартном отведении	Ширина второй фазы зубца Р в отведении V_1
Клинические проявления ФП по классификации EHRA	+0,959 $p < 0,001$	+0,958 $p < 0,001$	+0,977 $p < 0,001$
Частота пароксизмов ФП в год	+0,978 $p < 0,001$	+0,977 $p < 0,001$	+0,952 $p < 0,001$
Продолжительность пароксизмов ФП, мин	+0,964 $p < 0,001$	+0,974 $p < 0,001$	+0,87 $p < 0,001$
Количество экстрасистолической аритмии в сутки	+0,850 $p < 0,01$	+0,965 $p < 0,001$	+0,975 $p < 0,001$
Диаметр левого предсердия, мм	+0,810 $p < 0,001$	+0,942 $p < 0,001$	+0,810 $p < 0,01$

Таблица 5

Корреляционная связь между клиническими проявлениями ФП и ЭКГ-показателями в группе 3

Показатель	Ширина зубца Р во II стандартном отведении	Дисперсия зубца Р во II стандартном отведении	Ширина второй фазы зубца Р в отведении V_1
Клинические проявления ФП по классификации EHRA	+0,960 $p < 0,001$	+0,986 $p < 0,001$	+0,969 $p < 0,001$
Частота пароксизмов ФП в год	+0,926 $p < 0,001$	+0,977 $p < 0,001$	+0,945 $p < 0,001$
Продолжительность пароксизмов ФП, мин	+0,837 $p < 0,01$	+0,966 $p < 0,001$	+0,851 $p < 0,01$
Количество экстрасистолической аритмии в сутки	+0,968 $p < 0,001$	+0,866 $p < 0,01$	+0,974 $p < 0,001$
Диаметр левого предсердия, мм	+0,814 $p < 0,01$	+0,877 $p < 0,01$	+0,835 $p < 0,01$

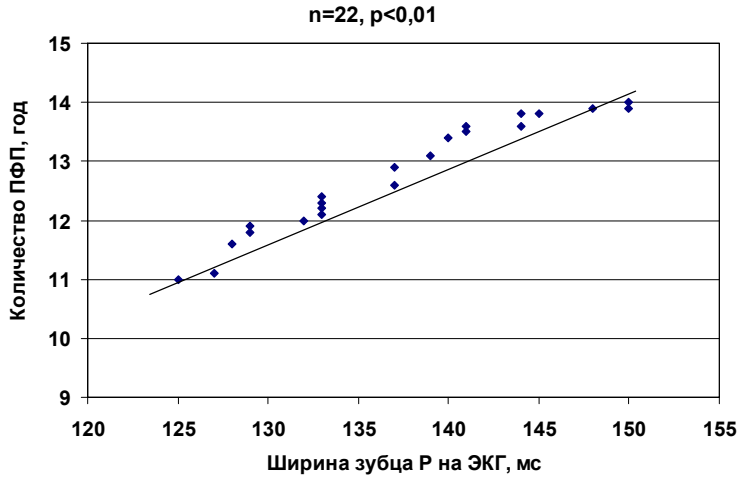


Рис. 1. Корреляционная связь количества ПФП с шириной зубца Р во II стандартном отведении на ЭКГ в репродуктивном периоде в группе 1

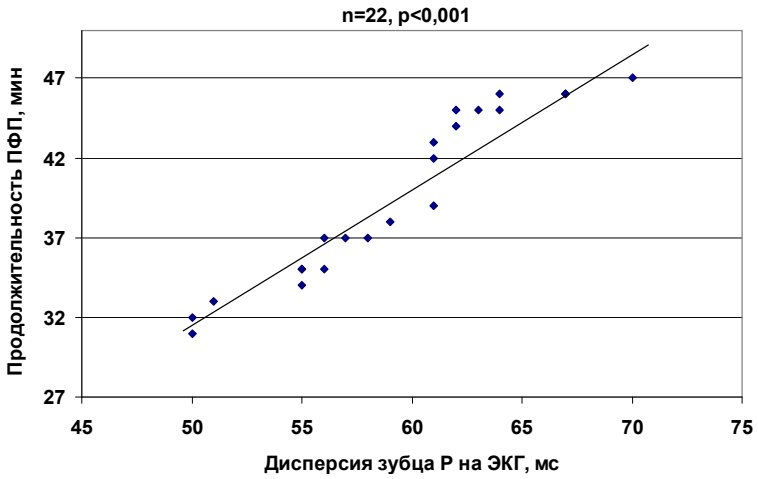


Рис. 2. Корреляционная связь продолжительности ПФП с величиной дисперсии зубца Р во II стандартном отведении на ЭКГ в перименопаузальном периоде в группе 2

Проведенный корреляционный анализ показал, что между процентом фиброза миокарда ЛП между верхними ЛВ, верхними и нижними ЛВ, нижними ЛВ, правого предсердия и пучка Бахмана и шириной зубца Р во II стандартном отведении, дисперсией зубца Р во II стандартном отведении, шириной второй фазы зубца Р в отведении V_1 имеется тесная связь (табл. 3–5, рис. 1–3).

Л. Б. Митрофанова [16] выделяет следующие виды фиброза миокарда: мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка» (рис. 4).

Ряд авторов описывают аналогичные виды фиброза, выявленные в ходе морфологических исследований миокарда предсердий [16]. В то же время пока трудно объяснить связь видов фиброза миокарда с клиническим течением ФП, электрокардиографическими и электрофизиологическими предикторами возникновения и течения ФП. Также остается спорным вопрос о связи видов фиброза миокарда с проводимой антиаритмической, антикоагулянтной и ин-

тервенционной терапией. Для ответа на эти вопросы необходимо внедрить в клиническую практику неинвазивные методы диагностики различных фиброзов миокарда предсердий и оценить их динамику на фоне проводимой терапии.

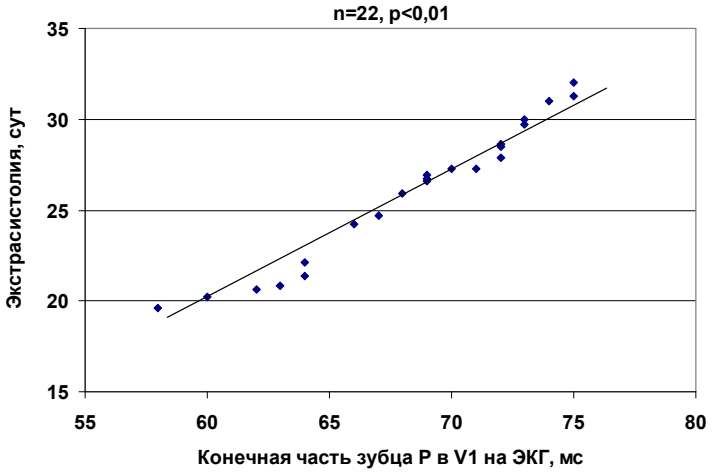
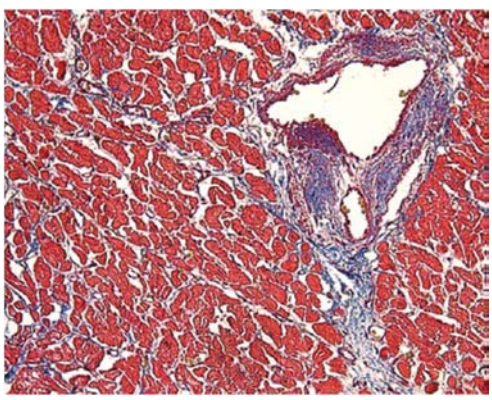
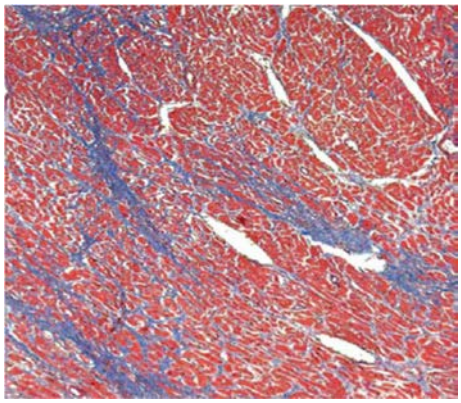


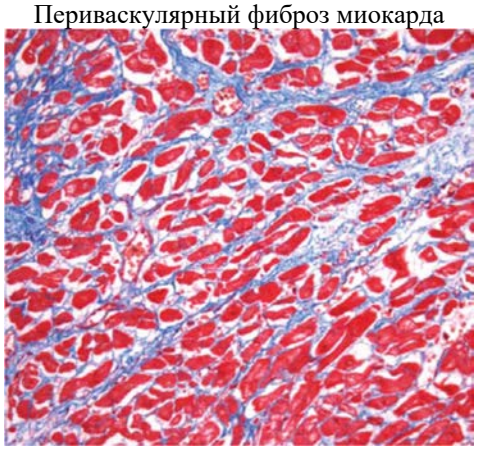
Рис. 3. Корреляционная связь количества экстрасистолической аритмии с конечной частью зубца Р в отведении V_1 на ЭКГ в менопаузальном периоде в группе 3



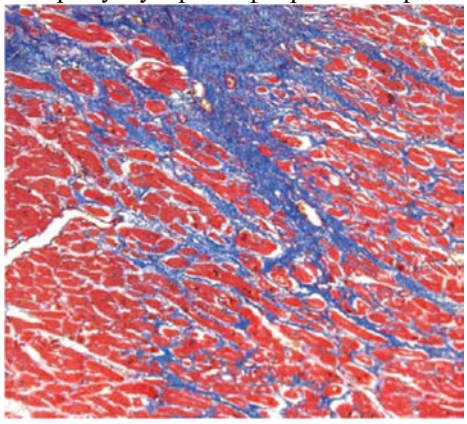
Периваскулярный фиброз миокарда



Перимускулярный фиброз миокарда



«Фиброз-оплетка» миокарда



Мелкоочаговый и перимускулярный фиброз миокарда

Рис. 4. Виды фиброза миокарда

Заключение

Фиброз миокарда при фибрилляции предсердий замедляет проведение возбуждения по предсердиям. Ширина предсердного зубца у пациентов в возрасте 27–43 лет составляет 137,1 ± 1,7 мс, к возрасту 47–52 лет увеличивается на 7,2 % ($p < 0,001$), а к возрасту 54–68 лет – на 13,8 % ($p < 0,001$).

При увеличении площади фиброза предсердий от 5 до 25 % ($p < 0,001$) формируется морфологический субстрат для возникновения фибрилляции предсердий. Разница площади фиброза миокарда в различных участках предсердий более 2–3 % создает электрофизиологический субстрат для дисперсии рефрактерных периодов в предсердиях.

Установлена корреляционная связь между клиническими проявлениями фибрилляции предсердий и шириной зубца P ($p < 0,001$), дисперсией зубца P ($p < 0,001$) и шириной второй фазы зубца P в первом грудном отведении по ЭКГ ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Bisbal F., Baranchuk A., Braunwald E., Bayés de Luna A., Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 75 (2). P. 222–232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
2. Waldmann V., Jouven X., Narayanan K., Piot O., Chugh S. S., Albert C. M., Marijon E. Association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: pathophysiological and epidemiological insights // Circulation Research. 2020. Vol. 127 (2). P. 301–309. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316756
3. De Sensi F., Penela D., Soto-Iglesias D., Berruezo A., Limbruno Imaging U. Techniques for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutical Perspectives // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10 (11). P. 2277. doi: 10.3390/jcm10112277
4. Marrouche N. F., Greene T., Dean J. M., Kholmovski E. G., Boer L. M. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2021. Vol. 32 (4). P. 916–924. doi: 10.1111/jce.14957
5. Bisbal F., Baranchuk A., Braunwald E., Bayés de Luna A., Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 75 (2). P. 222–232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
6. Tomasdottir M., Held C., Hadziosmanovic N., Westerbergh J., Lindbäck J., Aylward P. E., Budaj A., Cannon C. P. Risk markers of incident atrial fibrillation in patients with coronary heart disease // American Heart Journal. 2021. Vol. 233. P. 92–101. doi: 10.1016/j.ahj.2020.12.016
7. Andrade J., Khairy P., Dobrev D. The clinical profileand pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms // Circulation Research. 2014. Vol. 114. P. 1453–1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
8. Apostolakis S., Sullivan R. M., Olshansky B. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial // International Journal of Cardiology. 2014. Vol. 170. P. 303–308. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002
9. Laish-Farkash A., Perelshtein Brezinov O., Valdman A., Tam D., Rahkovich M., Kogan Y., Marincheva G. Evaluation of left atrial remodeling by 2D speckle-tracking echocardiography versus by high-density voltage mapping in patients with atrial fibrillation // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2021. Vol. 32 (2). P. 305–315. doi: 10.1111/jce.14837

10. Tzeis S., Asvestas D., Vardas P. Atrial fibrosis: translational considerations for the management of AF patients // Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2019. Vol. 8 (1). P. 37. doi: 10.15420/aer.2018.79.3
11. Sohns C., Marrouche N. F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis // European Heart Journal. 2020. Vol. 41 (10). P. 1123–1131. doi: 10.1093/eurheartj/ehz786
12. Hansen B. J., Zhao J., Helfrich K. M., Li N., Iancau A., Zolotarev A. M. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment // Journal of the American Heart Association. 2020. Vol. 9 (19). P. 177–189. doi: 10.1161/JAHA.120.017789
13. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Menopause. 2012. Vol. 19 (4). P. 387–395. doi: 10.3109/13697137.2011.650656
14. Jadidi A., Müller-Edenborn B., Chen J. The duration of the amplified sinus-P-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation // JACC: Clinical Electrophysiology. 2018. Vol. 4 (4). P. 531–543. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.001
15. German D. M., Kabir M. M., Dewland T. A., Henrikson C. A., Tereshchenko L. G. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram // Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2016. Vol. 21 (1). P. 20–29. doi: 10.1111/anec.12321
16. Митрофанова Л. Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма // Вестник аритмологии. 2014. Т. 75. С. 10–16.

References

1. Bisbal F., Baranchuk A., Braunwald E., Bayés de Luna A., Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):222–232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
2. Waldmann V., Jouven X., Narayanan K., Piot O., Chugh S.S., Albert C.M., Marijon E. Association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: pathophysiological and epidemiological insights. *Circulation Research*. 2020;127(2):301–309. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316756
3. De Sensi F., Penela D., Soto-Iglesias D., Berruezo A., Limbruno Imaging U. Techniques for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutical Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2277. doi: 10.3390/jcm10112277
4. Marrouche N.F., Greene T., Dean J.M., Kholmovski E.G., Boer L.M. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(4):916–924. doi: 10.1111/jce.14957
5. Bisbal F., Baranchuk A., Braunwald E., Bayés de Luna A., Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):222–232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
6. Tomasdottir M., Held C., Hadziosmanovic N., Westerbergh J., Lindbäck J., Aylward P.E., Budaj A., Cannon C.P. Risk markers of incident atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *American Heart Journal*. 2021;233:92–101. doi: 10.1016/j.ahj.2020.12.016
7. Andrade J., Khairy P., Dobrev D. The clinical profileand pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circula-tion Research*. 2014;114:1453–1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
8. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *International Journal of Cardiology*. 2014;170:303–308. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002

9. Laish-Farkash A., Perelshtein Brezinov O., Valdman A., Tam D., Rahkovich M., Kogan Y., Marincheva G. Evaluation of left atrial remodeling by 2D speckle-tracking echocardiography versus by high-density voltage mapping in patients with atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(2):305–315. doi: 10.1111/jce.14837
10. Tzeis S., Asvestas D., Vardas P. Atrial fibrosis: translational considerations for the management of AF patients. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(1):37. doi: 10.15420/aer.2018.79.3
11. Sohns C., Marrouche N.F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *European Heart Journal*. 2020;41(10):1123–1131. doi: 10.1093/eurheartj/ehz786
12. Hansen B.J., Zhao J., Helfrich K.M., Li N., Iancau A., Zolotarev A.M. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(19):177–189. doi: 10.1161/JAHA.120.017789
13. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. doi: 10.3109/13697137.2011.650656
14. Jadidi A., Müller-Edenborn B., Chen J. The duration of the amplified sinus-P-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(4):531–543. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.001
15. German D.M., Kabir M.M., Dewland T.A., Henrikson C.A., Tereshchenko L.G. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(1):20–29. doi: 10.1111/anec.12321
16. Mitrofanova L.B. Types of fibrosis and its prevalence in the atria during atrial fibrillation against the background of coronary heart disease and rheumatism. *Vestnik aritmologii = Bulletin of arrhythmology*. 2014;75:10–16. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Руслан Фагимович Рахматуллов
кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Ruslan F. Rakhmatullov
Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of internal diseases, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Фагим Касымович Рахматуллов
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Fagim K. Rakhmatullov
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of internal diseases, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Наталья Александровна Тимофеева
заместитель главного врача
по медицинской части, Клиническая
больница № 6 имени Г. А. Захарьина
(Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 7)

Natal'ya A. Timofeeva
Deputy chief physician for medical part,
Clinical Hospital No.6 named after
G.A. Zakhariyin (7 Stasova street,
Penza, Russia)

E-mail: hosp6@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 14.04.2023

Принята к публикации / Accepted 19.06.2023

А Н А Т О М И Я
И А Н Т Р О П О Л О Г И Я

A N A T O M Y
A N D A N T H R O P O L O G Y

УДК 611.711.5(045)
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-13

Изменчивость межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба у лиц зрелого возраста

В. В. Зоткин[1], Д. И. Анисимов[2], Е. А. Анисимова[3], Н. О. Челнокова[4], Н. М. Садовсков[5]

[1,2,3,4,5]Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

[1]vladimir-zotkin@mail.ru, [2]anisimovd85@mail.ru, [3]eaan@mail.ru, [4]nachelnokova@yandex.ru, [5]nsadovskov@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* При изменении морфологических параметров межпозвоночных отверстий в процессе сдавления сосудов происходит нарушение кровоснабжения соответствующих сегментов спинного мозга; компрессия спинномозговых нервов приводит к корешковому синдрому, нарушению иннервации определенных сегментов тела. Цель исследования: выявить закономерности изменчивости размеров и форм межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба у лиц зрелого возраста. *Материалы и методы*. На 92 компьютерных томограммах грудного отдела позвоночного столба субъектов зрелого возраста (21–60 лет, 42 мужчины и 50 женщин) изучали размеры и форму межпозвоночных отверстий. *Результаты*. Выявлены закономерности изменчивости размеров и форм, а также экстенсивности форм межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба. *Выводы.* На уровне дуги грудного кифоза верхненижний диаметр отверстия превалирует у мужчин по сравнению с женщинами, выше и ниже дуги; напротив, данный параметр больше у женщин по сравнению с мужчинами. Переднезадний диаметр отверстий на 20–30 % меньше по сравнению с верхненижним, при этом он статистически значимо больше в женской выборке по сравнению с мужской. Частота встречаемости различных форм отверстий зависит от пола и уровня расположения.

Ключевые слова: межпозвоночные отверстия, грудной отдел позвоночного столба

Для цитирования: Зоткин В. В., Анисимов Д. И., Анисимова Е. А., Челнокова Н. О., Садовсков Н. М. Изменчивость межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба у лиц зрелого возраста // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 124–136. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-13

Variability of the intervertebral foramens of the thoracic spine in mature individuals

© Зоткин В. В., Анисимов Д. И., Анисимова Е. А., Челнокова Н. О., Садовсков Н. М., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

V.V. Zotkin[1], D.I. Anisimov[2], E.A. Anisimova[3], N.O. Chelnokova[4], N.M. Sadovskov[5]

[1,2,3,4,5]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

[1]vladimir-zotkin@mail.ru, [2]anisimovd85@mail.ru, [3]eaan@mail.ru, [4]nachelnokova@yandex.ru, [5]nsadovskov@yandex.ru

Abstract. *Background*. When the morphological parameters of the intervertebral foramina change, when the vessels are compressed, the blood supply to the corresponding segments of the spinal cord is disturbed, the compression of the spinal nerves leads to radicular syndrome, a violation of the innervation of certain segments of the body. The purpose of the study is to identify patterns of variability in the size and shape of the intervertebral foramens of the thoracic spine in adults. *Materials and methods*. On 92 CT-grams of the thoracic spine of mature subjects (21–60 years old, 42 men and 50 women), the size and shape of the intervertebral foramen were studied. *Results*. The patterns of variability of sizes and shapes, as well as the extensiveness of the forms of the intervertebral foramens of the thoracic spine were revealed. *Conclusions*. At the level of the arch of thoracic kyphosis, the upper-lower diameter of the hole prevails in men compared to women, above and below the arch – on the contrary, this parameter is larger in women compared to men. The anteroposterior diameter of the foramina is statistically significantly larger in the female sample than in the male sample and 20–30% less than in the upper lower one. The frequency of occurrence of various forms of holes depends on the floor and level of location.

Keywords: intervertebral foramina, thoracic spine

For citation: Zotkin V.V., Anisimov D.I., Anisimova E.A., Chelnokova N.O., Sadovskov N.M. Variability of the intervertebral foramens of the thoracic spine of mature individuals. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):124–136. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-13

Введение

В позвоночном столбе человека грудной отдел является наиболее стабильным по сравнению с шейным и поясничным отделами [1, 2]. Стабильность скелета в данном участке определяется не только соединениями грудных позвонков (Th) с ребрами и грудиной, а также мощным связочным аппаратом между собой, но и структурной организацией позвоночно-двигательных сегментов грудного отдела позвоночника. Типичные грудные позвонки (с ThII по ThIX) имеют на теле по две полуямки для сочленения попарно с головкой ребра и на поперечном отростке ямку для сочленения с бугорком ребра. I грудной позвонок (ThI) на теле имеет полную верхнюю реберную ямку для сочленения с I ребром и нижнюю полуямку для сочленения с 1/2 фасетки головки II ребра, X грудной позвонок (ThX) имеет лишь верхнюю полуямку на теле и реберную ямку на поперечном отростке, XI и XII позвонки (ThXI, ThXII) – полные ямки для сочленения с XI и XII колеблющимися ребрами и не имеет ямок на поперечных отростках. ThI–ThVII позвонки соединяются через истинные ребра с грудиной. ThVIII–ThX – через хрящевые части ребер с хрящом вышележащего ребра. Тело грудного позвонка компактное, приближается к цилиндрической форме, отверстие округлое, имеет малый диаметр по сравнению с другими отделами, поперечные отростки занимают заднелатеральное положение, остистый отросток – заднеисходящее. Суставные поверхности суставных отростков плоские, расположены во

фронтальной плоскости, образуют дуго-отростчатые суставы, которые ограничивают движения грудного отдела позвоночного столба вокруг фронтальной и сагиттальной осей. Межпозвоночные диски (синартроз, постоянный синхондроз) небольшой высоты (0,4–0,5 см), они выполняют амортизационную функцию за счет *nucleus pulposus* и участвуют в стабилизации за счет *annulus fibrosus* [3, 4].

Согласно концепции строения позвоночного столба, предложенной в 1983 г. F. Denis, выделяют три опорные колонны: переднюю, среднюю и заднюю. Переднюю колонну образуют передняя продольная связка, передняя половина тел позвонков и межпозвоночных дисков; среднюю – задняя продольная связка, задняя половина тел позвонков и межпозвонковых дисков; заднюю – поперечные отростки позвонков, остистые отростки позвонков, дуги и ножки дуг позвонков, дуго-отростчатые суставы (диартрозы), межпоперечные, межостистые, надостистая связки (синдесмозы, связки), желтые связки (синдесмозы, синэластозы) [4–6]. При изолированном повреждении передней или задней опорной колонны стабильность позвоночника в целом может сохраниться, при повреждении двух или трех колонн стабильность нарушается, что требует хирургического вмешательства.

На границе средней и задней опорных колонн располагаются межпозвоночные отверстия, ограниченные сверху и снизу вырезками смежных позвонков, спереди телом позвонка и межпозвоночным диском, сзади дугой позвонка и суставными отростками [7, 8]. Через межпозвоночные отверстия проходят сосуды, кровоснабжающие спинной мозг и оболочки, и спинномозговые нервы, которые при сужении просвета межпозвоночных отверстий могут сдавливаться [9].

Цель исследования: выявить закономерности изменчивости размеров и форм межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба у лиц зрелого возраста.

Материалы и методы исследования

Исследовали 92 компьютерные томограммы (КТ) грудного отдела позвоночного столба субъектов зрелого возраста без признаков дегенеративно-дистрофических изменений, травм и системных заболеваний скелета из архива НИИТОН Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Выделено две выборки: 50 женщин (21–55 лет) и 42 мужчины (22–60 лет). На КТ в боковых проекциях определяли контрлатеральные размеры межпозвоночных отверстий (верхненижний (ВН) и переднезадний (ПЗ) диаметры) и их форму.

Проверка на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk test) выявила, что распределение было лишь приближено к нормальному, поэтому вариационно-статистическую обработку полученных результатов проводили непараметрическим способом. Вычисляли медиану (Me), стандартное отклонение (SD), 25 (Lower) и 75 (Upper) квартили (формат данных – Me [Lower; Upper]. Значимость различий определяли с применением критерия Фишера (Fisher test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при 95 % пороге вероятности). Определяли коэффициент вариабельности как Cv % = SD / M × 100, при Cv % менее 10 % изменчивость считали низкой, при Cv % от 11 до 30 % – средней и выше 30 % – высокой.

Частоту встречаемости различных форм отверстий (коэффициент экстенсивности) определяли как относительную величину, показывающую, как велика отдельная часть по отношению ко всей изучаемой совокупности.

Результаты

Статистически значимых билатеральных различий размеров межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба не выявлено ($p > 0,05$), поэтому приводятся размеры и форма отверстий на правой стороне позвоночного столба.

В женской половой выборке ВН-диаметр межпозвоночного отверстия увеличивается от отверстия ThI–II (1 – первое грудное межпозвоночное отверстие) от 10,5 [9,2; 11,9] мм до 12,0 [10,7; 13,4] мм у ThV–VI (5), межуровневый прирост составляет 0,2–0,5 мм. На уровне от ThV–VI (5) до ThVIII–IX (8) параметр стабилизируется и составляет 12,0–12,2 мм, межуровневые различия незначительны (0–0,1 мм), затем параметр увеличивается до 12,5 [10,3; 13,7] мм (на 2,5 %) на уровне ThIX–X (9), до 14,0 [12,2; 15,5] мм (на 10,9 %) ($p = 0,02$) и до 15,3 [13,5; 17,2] мм (на 8,7 %) ($p = 0,04$).

В мужской половой выборке на уровне четырех верхних грудных межпозвоночных отверстий ВН-диаметр отверстий несколько меньше по сравнению с женской выборкой, но различия не достигают статистической значимости ($p > 0,05$), параметр увеличивается от 10,3 [9,6; 12,3] до 11,7 [10,5; 12,7] мм на уровне отверстия ThIV–V (4) с межуровневыми различиями в 0,3–0,6 мм. От отверстия между V и VI Th позвонками (5) до отверстия между IX и X Th позвонками (9) диаметр варьирует незначительно от 12,9 до 13,1 мм, на этом уровне у мужчин параметр выше по сравнению с женщинами и различия практически достигают статистической значимости ($p \leq 0,05$) На уровне ThX–XI (10) диаметр увеличивается до 13,6 [11,8; 16,1] мм (на 3,8 %), на уровне ThXI–XII (11) до 15,1 [13,2; 16,9] мм (на 10,1 %) ($p = 0,04$) и вновь становится меньше по сравнению с женской выборкой, но половые различия статистически незначимы ($p > 0,05$) (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Изменчивость верхненижнего диаметра межпозвоночного отверстия грудного отдела позвоночного столба лиц зрелого возраста

Номер отверстия	Женщины					Мужчины					*P*ж-м
	Me	Lower	Upper	SD	CV	Me	Lower	Upper	SD	CV	
1	10,5	9,2	11,9	1,9	18,1	10,3	9,6	12,3	1,8	17,5	0,1
2	10,7	9,0	11,6	1,8	16,8	10,6	9,7	11,8	1,9	17,9	0,6
3	11,2	10,0	12,1	1,6	14,3	11,1	9,6	12,2	1,6	14,4	0,5
4	11,7	10,3	13,3	1,9	16,2	11,7	10,5	12,7	1,7	14,5	0,9
5	12,0	10,7	13,4	2,0	16,7	12,9	11,6	13,9	1,8	14,0	0,04
6	12,1	11,1	14,3	2,2	18,2	13,0	11,7	14,6	2,1	16,2	0,05
7	12,2	10,3	13,4	2,3	18,9	12,9	11,9	13,8	1,8	14,0	0,05
8	12,2	10,2	13,3	2,3	18,9	13,0	11,1	14,6	2,1	16,2	0,07
9	12,5	10,3	13,7	2,2	17,6	13,1	10,9	14,0	2,1	16,0	0,06
10	14,0	12,2	15,5	2,7	19,3	13,6	11,8	16,1	2,6	19,1	0,2
11	15,3	13,5	17,2	2,5	16,3	15,1	13,2	16,9	2,3	15,2	0,4

Коэффициент вариации ВН-диаметра находится в диапазоне от 14,0 до 19,3 % (изменчивость средняя).

Максимальные значения ПЗ-диаметра грудных межпозвоночных отверстий в женской половой выборке приходятся на уровне: ThV–VI (5) (8,4 [6,2; 11,6] мм), ThVI–VII (6) (8,3 [5,8; 11,8] мм), ThX–XI (10) (8,3 [5,6; 13,4] мм) и ThXI–XII (11) (8,5 [6,3; 14,7] мм), на остальных уровнях параметр варьирует от 7,5 до 8,0 мм.

Максимальные значения ПЗ-диаметра в мужской выборке приходятся на уровне первого грудного межпозвоночного отверстия (6,2 [5,1; 6,8] мм) и последнего (6,8 [5,6; 7,8] мм), на остальных уровнях ПЗ-диаметр отверстий находится в пределах от 5,4 до 5,9 мм. Параметр превалирует у женщин по сравнению с мужчинами на 20–30 %, различия статистически значимы на всех уровнях грудного отдела позвоночного столба.

Изменчивость ПЗ-диаметра отверстий выше по сравнению с ВН-диаметром, причем в женской выборке ПЗ-диаметр более вариабелен по сравнению с мужской выборкой, коэффициент вариации в женской выборке на всех уровнях более 20 %, в мужской выборке такой коэффициент отмечен на двух нижних уровнях, причем на этих уровнях значения максимальны и у женщин, и у мужчин, коэффициент вариации приближается к 30 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Изменчивость переднезаднего диаметра межпозвоночного отверстия грудного отдела позвоночного столба лиц зрелого возраста

Номер отверстия	Женщины					Мужчины					*Р*ж-м
	Me	Lower	Upper	SD	CV	Me	Lower	Upper	SD	CV	
1	8,0	5,6	10,1	1,7	21,3	6,2	5,1	6,8	1,1	17,7	0,01
2	7,5	5,5	9,8	1,6	21,3	5,9	5,0	6,6	1,1	18,6	0,00
3	7,6	6,2	10,5	1,9	25,0	5,8	5,0	6,5	1,1	19,0	0,00
4	8,1	6,1	11,4	2,0	24,7	5,9	5,0	6,9	1,1	18,6	0,00
5	8,4	6,2	11,6	1,9	22,6	5,8	4,7	6,3	1,1	19,0	0,00
6	8,3	5,8	11,8	1,6	19,3	5,8	4,9	6,5	1,0	17,2	0,02
7	7,8	5,8	11,6	1,6	20,5	5,6	4,8	6,3	0,9	16,1	0,00
8	8,0	5,5	11,0	1,7	21,3	5,5	4,5	6,4	1,1	20,0	0,00
9	7,6	5,5	11,2	1,7	22,3	5,4	4,2	5,9	0,9	16,7	0,00
10	8,3	5,6	13,4	2,1	25,3	5,5	4,8	6,9	1,5	27,3	0,00
11	8,5	6,3	14,7	2,2	25,9	6,8	5,6	7,8	1,8	26,4	0,00

В общей выборке выделены пять форм межпозвоночных отверстий: овальная, треугольная, четырехсторонняя, округлая, щелевидная (рис. 1).

Овальная форма отверстия встретилась у женщин в 38 % случаев (209 наблюдений из 550), у мужчин – в 36,8 % (170 из 462) (табл. 3, рис. 2).

Треугольная форма отверстия в женской половой выборке встретилась в 32,5 % наблюдений (179 из 550), в мужской – в 27,1 % (125 из 462) (табл. 3, рис. 3).

Четырехсторонняя форма межпозвоночного отверстия наблюдалась в 16,2 % у женщин (89 из 550) и в 13 % у мужчин (60 их 462) (табл. 3, рис. 4).

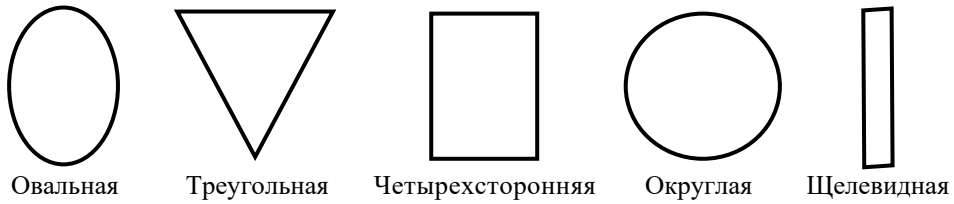


Рис. 1. Формы межпозвоночных отверстий (схема)

Таблица 3

Форма межпозвоночных отверстий (половая изменчивость экстенсивности)

Форма	Женщины		Мужчины	
	Абс.	%	Абс.	%
Овальная	209	38,0	170	36,8
Треугольная	179	32,5	125	27,1
Четырехсторонняя	89	16,2	60	13,0
Округлая	38	6,9	9	1,9
Щелевидная	35	6,4	98	21,2
Итого	550	100,0	462	100,0

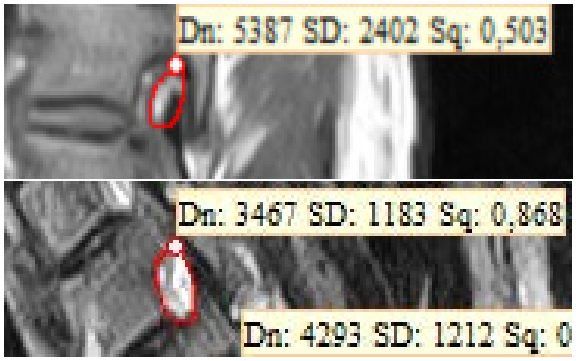


Рис. 2. Овальная форма межпозвоночного отверстия

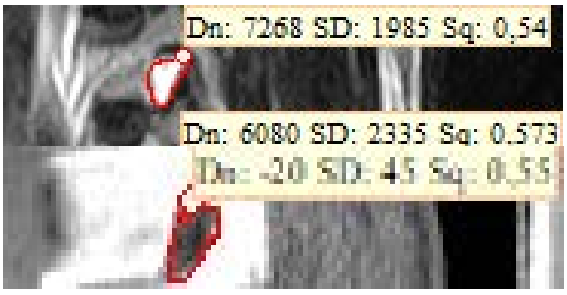


Рис. 3. Треугольная форма межпозвоночного отверстия

Реже других форм встретилась округлая форма межпозвоночного отверстия: в 6,9 % у женщин (38 из 550) и в 1,9 % у мужчин (9 из 462), такая форма встретилась чаще в женской выборке (табл. 3, рис. 5).

Щелевидная форма межпозвоночного отверстия гораздо чаще была у мужчин (в 21,2 %, 98 наблюдений из 462) по сравнению с женщинами (6,4 %, 35 наблюдений из 550) (табл. 3, рис. 6).

Рис. 4. Четырехсторонняя форма межпозвоночного отверстия

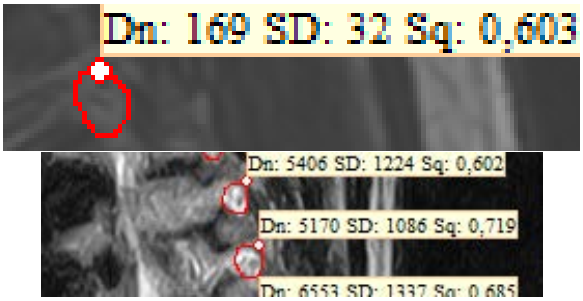


Рис. 5. Округлая форма межпозвоночного отверстия

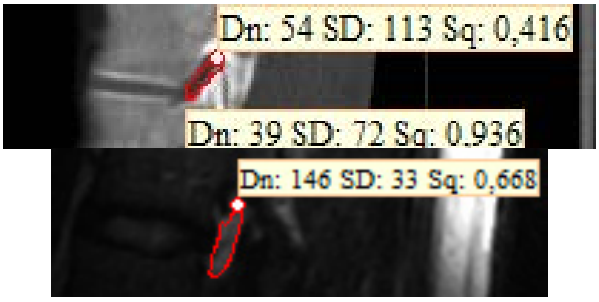


Рис. 6. Щелевидная форма межпозвоночного отверстия

Топографически формы межпозвоночных отверстий в общей выборке распределились следующим образом: чаще других (в 37,1 % наблюдений) встретилась овальная форма межпозвоночного отверстия (375 из 1012 отверстий), на уровне ThX–XI (10) и ThXI–XII (11) данная форма встретилась чаще по сравнению с другими уровнями (58 из 92, 63,0 %; 54 из 92, 58,7 % соответственно), минимальное количество овальных отверстий встретилось на уровне ThI–II (1) (15 из 92 наблюдений). Треугольная форма отверстий в общей выборке встретилась в 28,0 % случаев (283 наблюдений из 1012), наибольшее число таких отверстий было отмечено (47,8 %, 44 отверстия из 92) на уровне ThV–VI (5), наименьшее число отверстий такой формы наблюдали в грудо-поясничном переходе (6,5 %, 6 отверстий из 92). Значительная экстенсивность четырехсторонней формы отмечена на уровнях ThII–III (2), ThIII–IV (3), ThIV–V (4) (21,7 %; 26,1 %; 23,9 % соответственно). Щелевидная форма отверстия распределилась наиболее равномерно на всех уровнях Th-отдела позвоночника от 8,7 до 23,9 %, в общей выборке таких отверстий встретилось 127 наблюдений из 1012 (12,5 %) (табл. 4).

Таблица 4

Изменчивость экстенсивности форм межпозвоночных отверстий в зависимости от уровня расположения

Номер отверстия	Овальная		Треугольная		Четырех-сторонняя		Округлая		Щелевидная		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	15	16,4	16	17,4	16	17,4	34	37,1	8	8,7	92	100
2	33	35,9	18	19,6	20	21,7	9	9,8	8	8,7	92	100
3	21	22,8	28	30,4	24	26,1	10	10,9	7	7,6	92	100
4	25	27,2	30	32,6	22	23,9	7	7,6	8	8,7	92	100
5	24	26,1	44	47,8	10	10,9	4	4,3	9	9,8	92	100
6	30	32,6	36	39,1	10	10,9	5	5,4	10	10,9	92	100
7	43	46,7	30	32,6	12	13,0	1	1,1	8	8,7	92	100
8	26	28,3	32	34,8	9	9,8	3	3,3	22	23,9	92	100
9	46	50,0	32	34,8	5	5,4	1	1,1	10	10,9	92	100
10	58	63,0	11	12,0	11	12,0	0	0,0	18	19,6	92	100
11	54	58,7	6	6,5	13	14,1	1	1,1	19	20,7	92	100
Всего	375		283		152		75		127		1012	100
%	37,1		28,0		15,0		4,4		12,5		100	

Наименьшей экстенсивностью характеризуется округлая форма, она встретилась в 4,4 % (75 отверстий из 1012), в 37,0 % наблюдений (34 отверстия из 92) округлая форма отверстия встретилась на уровне ThI–II (1), на уровне ThX–XI (10) таких отверстий не встретилось.

Обсуждение

Травмы, опухоли, дегенеративно-дистрофические поражения, особенно сколиотические изменения грудного отдела позвоночного столба зачастую сопровождаются изменением размеров и форм межпозвоночных отверстий. Причиной сужения межпозвоночного отверстия могут выступать различные изменения в костных, хрящевых и мягких тканях позвоночно-двигательных сегментов: снижение высоты промежутка между телами смежных позвонков в связи с уменьшением высоты тела (за счет компрессии) или межпозвоночного диска (за счет дистрофических изменений), что приводит к уменьшению вертикального размера отверстия; краевые костные деформирующие разрастания в области дуго-отростчатых суставов, суставных отростков приводят к сужению отверстия в основном в переднезаднем направлении; краевые костные разрастания тел позвонков и грыжи диска на уровне Th-отдела позвоночника; дистрофические изменения желтых связок. Сужение межпозвоночных отверстий приводит к компрессии сосудисто-нервных образований, на что они отвечают отеком, еще более усугубляя компрессию [10–18].

В литературе более подробно описаны размеры межпозвоночных отверстий поясничного отдела позвоночника, реже описаны отверстия шейного отдела, описанию грудных отверстий посвящено мало литературы, хотя они заслуживают не меньшего внимания.

Д. В. Крицкий и соавторы приводят следующие данные: верхненижний размер шейных межпозвоночных отверстий, начиная с отверстия между третьим и четверным шейными позвонками (С3–4) увеличивается от 8,7 до 11,3 мм у С6–7, переднезадний размер – от 7,6 до 10,0 мм [19].

По данным О. Л. Емкужева с соавторами (2016), вертикальный размер межпозвоночного отверстия поясничного отдела позвоночного столба на уровнях от L_I–L_{II} до L_{IV}–L_V варьирует в среднем от 18,3 до 20,7 мм у женщин и от 18,4 до 21,6 мм у мужчин. Вертикальный размер отверстия увеличивается к вершине поясничного лордоза, затем снижается, между соседними уровнями статистически значимые различия отсутствуют. Горизонтальный размер уменьшается в грудо-поясничном направлении в среднем от 6,2 до 3,7 мм, у женщин параметр превалирует по сравнению с мужчинами статистически значимо лишь на уровне последнего поясничного отверстия [20].

Наши данные свидетельствуют о том, что верхненижний диаметр отверстия от ThI–II (1) до ThXI–XII (11) изменяется от 10,2 до 15,0 мм у женщин и от 10,0 до 14,8 мм у мужчин, переднезадний диаметр соответственно изменяется от 7,7 до 8,2 мм и от 5,9 до 6,4 мм с небольшим увеличением на уровне грудного кифоза.

Заключение

На уровне дуги грудного кифоза верхненижний диаметр межпозвоночного отверстия превалирует у мужчин, а выше и ниже дуги он, напротив, больше у женщин. Переднезадний диаметр отверстий статистически значимо больше в женской выборке по сравнению с мужской и на 20–30 % меньше по сравнению с верхненижним диаметром отверстия. Частота встречаемости различных форм отверстий зависит от пола и уровня расположения. Наибольшей экстенсивностью характеризуется овальная форма межпозвоночных отверстий, она встречается в 33,1 % наблюдений, реже остальных встречается округлая форма отверстия (10,3 %). Щелевидная форма отверстия достоверно чаще встречается в мужской выборке (20,9 % наблюдений) по сравнению с женской (8,6 %).

Список литературы

1. Зоткин В. В., Анисимова Е. А., Челнокова Н. О. [и др.]. Половая изменчивость размеров и формы межпозвоночных отверстий поясничного отдела позвоночного столба // Морфология. 2020. Т. 157, № 2–3. С. 84.
2. Меньщикова И. А. Остеометрия позвоночного столба человека зрелого возраста Уральского региона // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 4. С. 622–628.
3. Садовсков Н. М., Зоткин В. В., Анисимов Д. И. [и др.]. Размеры и форма грудных позвонков взрослых людей по данным прямой остеометрии // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : материалы XI межрегион. науч.-практ. интернет-конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с междунар. участием (Саратов, 13–15 апреля 2021 г.) : в 2 т. Саратов, 2021. Т. 2. С. 77–79.
4. Анисимова Е. А., Зоткин В. В., Челнокова Н. О. [и др.]. Изменчивость формы и размеров грудных позвонков // Морфология. 2020. Т. 157, № 2–3. С. 18.
5. Анисимова Е. А., Зоткин В. В., Анисимов Д. И. [и др.]. Топографическая изменчивость и корреляции абсолютных и относительных размеров грудных позвонков взрослых людей // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 150. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=29720 (дата обращения: 13.02.2023).
6. Анисимова Е. А., Анисимов Д. И., Загоровская Т. М. [и др.]. Морфотопометрические характеристики и связи межпозвоночных отверстий поясничного отдела позвоночного столба в норме и при дегенеративно-дистрофических из-

менениях // Современная морфология: проблемы и перспективы развития : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рожд. заслуж. деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии Республики Беларусь, проф. Петра Иосифовича Лобко. (Минск, 3–4 окт. 2019 г.) : в 2 ч. / под ред. Н. А. Трушель. Минск : ИВЦ Минфина, 2019. Ч. 1. С. 11–14.
7. Садовсков Н. М., Зоткин В. В., Анисимов Д. И. [и др.]. Изменчивость размеров межпозвоночных отверстий грудного отдела позвоночного столба // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : материалы XI межрегион. науч.-практ. интернет-конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с междунар. участием (Саратов, 13–15 апреля 2021 г.) : в 2 т. Саратов, 2021. Т. 2. С. 75–77.
8. Zotkin V. V., Anisimov D. I., Yakovlev N. M. [et al.]. Variability of the intervertebral foramen size and shape in mature males' thoracic spine // Archiv EuroMedica. 2022. Vol. 12 (3). P. 1–4. doi: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.20
9. Борисович А. И., Фортушнов Д. И. О соотношении размеров межпозвонковых отверстий поясничного отдела позвоночника и диаметров поперечного сечения соответствующих им спинномозговых нервов // Вопросы изменчивости костной и сосудистой систем человека : тр. кафедры нормальной анатомии Сарат. мед. ин-та. Вып. 1. Саратов, 1955. С. 127–138.
10. Афаунов А. А., Кузменков А. В. Транспедикулярная фиксация при повреждениях грудного и поясничного отделов позвоночника, сопровождающихся травматическим стенозом позвоночного канала // Хирургия позвоночника. 2011. № 4. С. 8–17. doi: 10.14531/ ss2011.4.8-17.7
11. Бойцов И. В. Дорсопатии грудного отдела позвоночника: тестирование симпатических реакций позвоночно-двигательных сегментов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. № 6 (102). С. 42–47.
12. Борзых К. О., Рерих В. В., Борин В. В. Осложнения при лечении посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника методом этапных хирургических вмешательств // Хирургия позвоночника. 2020. Т. 17, № 1. С. 6–14. doi: 10.14531/ss2020.1.6-14
13. Саруханян В. О. К вопросу о сужении межпозвонкового отверстия и его роли в этиологии люмбоишалгических болей : сб. науч. тр. Армянской республиканской клинической больницы. Ереван, 1990. Т. 1. С. 299–307.
14. Чебыкин А. В. Оптимизация тактики лечения больных с остеохондрозом позвоночника, осложненного грыжей межпозвоночного диска // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2011. № 3. С. 27–31.
15. Шульга А. Е., Зарецков В. В., Богомолова Н. В. [и др.]. Дифференцированный подход к хирургическому лечению больных с ригидными посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13, № 3. С. 772–779.
16. Patel V. V., Burger E., Brown C. W. Spine trauma surgical techniques. Berlin ; Heidelberg : Springer–Verlag, 2010. 413 p.
17. Scheer J. K., Bakhsheshian J., Fakurnejad S. [et al.]. Evidence Based Medicine of Traumatic Thoracolumbar Burst Fractures: A Systematic Review of Operative Management across 20 Years // Global Spine Journal. 2015. Vol. 5, № 1. P. 73–82. doi: 10.1055/s-0034-1396047
18. Wang Q., Xiu P., Zhong D. [et al.]. Simultaneous posterior and anterior approaches with posterior vertebral wall preserved for rigid post-traumatic kyphosis in thoracolumbar spine // European Spine Journal. 2012. Vol. 37, № 17. P. E1085–E1091.
19. Крицкий Д. В., Петрашевский А. И., Брагинец А. С. [и др.]. Топографо-анатомическая изменчивость размеров межпозвоночных отверстий шейного отдела позвоночника // Молодой ученый. 2018. № 14 (200). С. 125–126. URL: https://moluch.ru/archive/200/49178/ (дата обращения: 09.02.2023).

20. Емкужев О. Л., Журкин К. И., Зоткин В. В. [и др.]. Половая и межуровневая изменчивость экстенсивности форм межпозвоночных отверстий поясничного отдела позвоночного столба взрослых людей : сб. науч. тр. / НИИТОН СГМУ ; под ред. д-ра мед. наук, проф. И. А. Норкина. Саратов, 2017. С. 90–93.

References

1. Zotkin V.V., Anisimova E.A., Chelnokova N.O. et al. The sexual variability of the times-matures and the forms of the intervertebral holes of the lumbar spinal column. *Morfologiya* = Morphology. 2020;157(2–3):84. (In Russ.)
2. Men'shchikova I.A. Osteometry of the vertebral of a person of mature age of the Ural region. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2019;100(4):622–628. (In Russ.)
3. Sadovskov N.M., Zotkin V.V., Anisimov D.I. et al. Dimensions and form of breast vertebrae of adults according to direct osteometry. *Gigiena, ekologiya i riski zdorov'yu v sovremennykh usloviyakh: materialy* XI *mezhregion. nauch.-prakt. internet-konf. molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunar. uchastiem (Saratov, 13–15 aprelya 2021 g.): v 2 t. = Hygiene, ecology and risks of health in modern conditions: proceedings of the 11th Interregional scientific and practical internet-conference of young scientists and Rospotrebnadzor specialists with international participation (Saratov, April 13-15, 2021): in 2 volumes*. Saratov, 2021;2:77–79. (In Russ.)
4. Anisimova E.A., Zotkin V.V., Chelnokova N.O. et al. Variability of the shape and size of the breast vertebrae. *Morfologiya = Morphology*. 2020;157(2–3):18. (In Russ.)
5. Anisimova E.A., Zotkin V.V., Anisimov D.I. et al. Topographic variability and correlations of absolute and relative sizes of breast vertebrae of adults. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2020;(2):150. Available at: http://science-education.ru/ru/article/view?id=29720 (accessed 13.02.2023).
6. Anisimova E.A., Anisimov D.I., Zagorovskaya T.M. et al. Morfo-topometric characteristics and connections of the intervertebral holes of the briefing section of the spinal column are normal and with degenerative-dystrophic changes. *Sovremennaya morfologiya: problemy i perspektivy razvitiya: sb. tr. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 90-letiyu so dnya rozhd. zasluzh. deyatelya nauki Respubliki Belarus', laureata Gosudarstvennoy premii Respubliki Belarus', prof. Petra Iosifovicha Lobko. (Minsk, 3–4 okt. 2019 g.): v 2 ch. / pod red. N. A. Trushel' = Modern morphology: problems and development prospects: proceedings of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 90th anniversary of science figure of the Republic of Belarus, laureate of the State Prize of the Republic of Belarus, professor Petr Iosifovich Lobko (Minsk, October 3-4, 2019): in 2 parts/ edited by N.A. Trushel*. Minsk: IVTs Minfina, 2019;(Pt.1):11–14. (In Russ.)
7. Sadovskov N.M., Zotkin V.V., Anisimov D.I. et al. Variability of the size of the intervertebral holes of the thoracic spinal column. *Gigiena, ekologiya i riski zdorov'yu v sovremennykh usloviyakh: materialy XI mezhregion. nauch.-prakt. internet-konf. molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunar. uchastiem (Saratov, 13–15 aprelya 2021 g.): v 2 t. = Hygiene, ecology and risks of health in modern conditions: proceedings of the 11th Interregional scientific and practical internet-conference of young scientists and Rospotrebnadzor specialists with international participation (Saratov, April 13-15, 2021): in 2 volumes.* Saratov, 2021;2:75–77. (In Russ.)
8. Zotkin V.V., Anisimov D.I., Yakovlev N.M. et al. Variability of the intervertebral foramen size and shape in mature males' thoracic spine. *Archiv EuroMedica*. 2022;12(3):1–4. doi: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.20
9. Borisovich A.I., Fortushnov D.I. On the ratio of the size of the intervertebral holes of the lumbar of the permit and the diameters of the transverse section of the corresponding spinal nerves. *Voprosy izmenchivosti kostnoy i sosudistoy sistem cheloveka: tr. kafedry normal'noy anatomii Sarat. med. in-ta. Vyp.* 1 = *Issues of the variability of the*

bone and vascular systems of human: proceedings of the sub-department of normal natomy of Saratov Medical Institute. Edition 1. Saratov, 1955:127–138. (In Russ.)
10. Afaunov A.A., Kuzmenkov A.V. Transedicular fixation for damage to the thoracic and lumbar spine, accompanied by traumatic stenosis of the vertebral canal. *Khirurgiya pozvonochnika = Spinal surgery*. 2011;(4):8–17. (In Russ.). doi: 10.14531/ ss2011.4.8-17.7
11. Boytsov I.V. Dorsopathy of the thoracic spine: testing sympathetic reactions of the vertebral and motor segments. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina = Medical physical education and sports medicine*. 2012;(6):42–47. (In Russ.)
12. Borzykh K.O., Rerikh V.V., Borin V.V. Complications in the treatment of post - traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine by the method of stage surgical interventions. *Khirurgiya pozvonochnika = Spinal surgery*. 2020;17(1):6–14. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2020.1.6-14
13. Sarukhanyan V.O. *K voprosu o suzhenii mezhpozvonkovogo otverstiya i ego roli v etiologii lyumboishalgicheskikh boley: sb. nauch. tr. Armyanskoy respublikanskoy klinicheskoy bol'nitsy = To the question of narrowing of the intervertebral hole and its role In the etiology of lumbar pain: proceedings of Armenian republican clinical hospital*. Erevan, 1990;1:299–307. (In Russ.)
14. Chebykin A.V. Optimization of the treatment tactics of patients with osteochondrosis of the spine complicated by the hernia of the intervertebral disc. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e = Bulletin of medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2011;(3):27–31. (In Russ.)
15. Shul'ga A.E., Zaretskov V.V., Bogomolova N.V. et al. Differentiated approach to surgical treatment of patients with rigid post -traumatic deformations of the thoracic and lumbar spine. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientific and medical journal.* 2017;13(3):772–779. (In Russ.)
16. Patel V.V., Burger E., Brown C.W. *Spine trauma surgical techniques*. Berlin; Heidelberg: Springer–Verlag, 2010:413.
17. Scheer J.K., Bakhsheshian J., Fakurnejad S. et al. Evidence Based Medicine of Traumatic Thoracolumbar Burst Fractures: A Systematic Review of Operative Management across 20 Years. *Global Spine Journal*. 2015;5(1):73–82. doi: 10.1055/s-0034-1396047
18. Wang Q., Xiu P., Zhong D. et al. Simultaneous posterior and anterior approaches with posterior vertebral wall preserved for rigid post-traumatic kyphosis in thoracolumbar spine. *European Spine Journal*. 2012;37(17):E1085–E1091.
19. Kritskiy D.V., Petrashevskiy A.I., Braginets A.S. et al. Topographic-anatomical variability of the sizes of the intervertebral holes of the cervical spine. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2018;(14):125–126. (In Russ.). Available at: https://moluch.ru/archive/ 200/49178/ (accessed 09.02.2023).
20. Emkuzhev O.L., Zhurkin K.I., Zotkin V.V. et al. *Polovaya i mezhurovnevaya izmenchivost' ekstensivnosti form mezhpozvonochnykh otverstiy poyasnichnogo otdela pozvonochnogo stolba vzroslykh lyudey: sb. nauch. tr. / NIITON SGMU = Sexual and inter - level variability of the extensive forms of the intervertebral holes of the lumbar spinal column of adults: collected articles.* Saratov, 2017:90–93. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Владимир Владимирович Зоткин
врач травматолог-ортопед,
Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: vladimir-zotkin@mail.ru

Vladimir V. Zotkin
Traumatologist-orthopedist, Scientific and Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia)

Дмитрий Игоревич Анисимов
кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: anisimovd85@mail.ru

Dmitriy I. Anisimov
Candidate of medical sciences, traumatologist-orthopedist, Scientific and Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia)

Елена Анатольевна Анисимова
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: eaan@mail.ru

Elena A. Anisimova
Doctor of medical sciences, professor, professor of the sub-department of human anatomy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia)

Наталья Олеговна Челнокова
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: nachelnokova@yandex.ru

Natal'ya O. Chelnokova
Candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of operational surgery and topographical anatomy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia)

Никита Максимович Садовсков
студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: nsadovskov@yandex.ru

Nikita M. Sadovskov
Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 20.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted 13.05.2023

УДК 572
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-14

Комплексная характеристика антропологических материалов конца XVII – начала XVIII в. с территории сквера имени М. Ю. Лермонтова в г. Пензе

Д. С. Иконников[1], О. В. Калмин[2], О. О. Калмин[3]

[1,2,3]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]ikonnikof-ds@mail.ru, [2]ovkalmin@gmail.com, [3]kalmin.o.o@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Исследование особенностей зубной системы и посткраниального скелета людей, живших в отдаленные исторические эпохи, позволяет лучше узнать, как условия среды влияют на телосложение, конституцию и другие особенности организма человека. *Материалы и методы.* Исследуемые материалы были представлены неполным посткраниальным скелетом и фрагментами черепа (в том числе правой верхней и нижней челюстями) мужчины 20–30 лет, жившего в конце XVII – начале XVIII в. в Пензе. Зубная система индивида была исследована в соответствии с методикой, разработанной А. А. Зубовым и его учениками. Элементы посткраниального скелета исследованы, преимущественно, по методике Р. Мартина. *Результаты.* У индивида не прослеживалось одонтологических признаков, характерных для восточного одонтологического ствола. Признаки редукционного комплекса зубной системы выражены слабо. Наиболее вероятная длина тела индивида составляла 167,3 см (средний рост в соответствии с рубрикацией Д. В. Пежемского). Левая бедренная кость отличалась выраженной пилястрией, большим значением индекса прочности и небольшим углом торзиона. Для обеих бедренных костей была характерна эуримерия. Большеберцовые кости имели массивное строение. Правая и левая кости заметно различались значением индекса кнемии и угла торзиона. *Выводы.* Выраженная эуримерия бедренных костей и значительная пилястрия левой бедренной кости, вероятно, сформировались в результате значительных физических нагрузок, которые испытывал индивид. Частичная асимметрия большеберцовых костей могла возникнуть в результате неравномерности нагрузки на левую и правую ноги из-за хромоты индивида.

Ключевые слова: антропологические материалы, остеометрия, одонтология, физические нагрузки, скелетированные останки

Для цитирования: Иконников Д. С., Калмин О. В., Калмин О. О. Комплексная характеристика антропологических материалов конца XVII – начала XVIII в. с территории сквера имени М. Ю. Лермонтова в г. Пензе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 137–150. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-14

The complex characteristics of anthropological materials of the late 17th – beginning 18th centuries from the square named after M.Yu. Lermontov in Penza

D.S. Ikonnikov[1], O.V. Kalmin[2], O.O. Kalmin[3]

[1,2,3]Penza State University, Penza, Russia

[1]ikonnikof-ds@mail.ru, [2]ovkalmin@gmail.com, [3]kalmin.o.o@gmail.com

© Иконников Д. С., Калмин О. В., Калмин О. О., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* The study of the of the dental system and the postcranial skeleton of people which lived in distant historical epochs make understand how exogenous conditions affect the physique, constitution and other specificity of the human body. *Material and methods.* The studied materials consisted of the incomplete postcranial skeleton and fragments of the skull (including the right maxilla and mandible) of man 20-30 years old. This individual lived in the late 17th – beginning 18th centuries in Penza. The individual's dental system has been studied in accordance with the methodology of A.A. Zubov and his following. Elements of the postcranial skeleton were studied according to the method of R. Martin. *Results.* The individual did not have odontological attributes typical of the eastern odontological branch. Attributes of the reduction complex of the dental system are weakly expressed. The most probable height of the individual was 167.9 cm (average height according to D.V. Pezhemsky's rubrication). The left femur was characterized by the large pilaster-index, the high robustness-index, and low the torsion. Eurymeria was characteristic of both femur bones. Tibia bones had the massive structure. The right and left tibia bones were differed in size of the knemia index and the torsion angle. *Conclusions.* The eurymeria two femurs and the large pilaster-index of the left femur could be of the result of significant physical stress. Partial asymmetry of the tibia could be result of the unbalanced loading on the left and right legs as the result of the lameness of the individual.

Keywords: anthropological materials, osteometry, odontology, physical activity, skeletal remains

For citation: Ikonnikov D.S., Kalmin O.V., Kalmin O.O. The complex characteristics of anthropological materials of the late 17th – beginning 18th centuries from the square named after M.Yu. Lermontov in Penza. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):137–150. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-14

Введение

Исследование скелетированных останков людей, живших в отдаленные исторические эпохи, является важным источником информации о характере влияния природно-климатических и социально-экономических условий на физическую природу человека. Одним из факторов воздействия внешней среды следует считать физические нагрузки, которые испытывает индивид в своей повседневной деятельности. Общее влияние внешних условий может отражаться на специфике конституции индивида, на степени его устойчивости к отдельным видам заболеваний и т.д. Результаты изучения воздействия внешней среды на организм человека имеют большую практическую значимость для клинической медицины, а также для организации профилактических мероприятий. При этом особый научный интерес представляют антропологические материалы, относящиеся к концу средневековья и новому времени. Это связано с тем, что условия, в которых проживали люди того времени, сравнительно хорошо известны нам из письменных источников.

В историческом центре г. Пензы во время строительных и ремонтных работ различных лет неоднократно встречались скелетированные останки людей из захоронений на старых кладбищах, датирующихся концом XVII – началом XVIII в. Значительная часть этих находок хранится в антропологической лаборатории кафедры «Анатомия человека» Медицинского института Пензенского государственного университета. Большой интерес представляет находка отдельного погребения в мае 2010 г. Ее исследование было осуществлено в антропологической лаборатории ПГУ. На костях были обнару-

жены множественные следы патологических изменений. На них в данной работе мы не будем останавливаться, так как им было посвящено отдельное исследование. Целью данной работы является комплексное изучение конституции и характера физических нагрузок, испытываемых индивидом, которому принадлежал скелет.

Материалы и методы

Погребение, из которого происходили исследуемые материалы, было обнаружено, когда строители при помощи экскаватора прокладывали траншею для коммуникаций к деревянной Благовещенской церкви (ныне не существует). Ковшом была разрушена часть погребения. Непотревоженной оказалась только его западная часть. Здесь, на глубине около 123–128 см от современной поверхности, были выявлены следы древесного тлена, представлявшего собой остатки гроба. При их расчистке выявились следы деревянной крышки, ниже которых находились кости ног, оставшиеся в порядке, близком к анатомическому (рис. 1).

Гроб, предположительно, не был сшит из досок, а вырублен из единого куска дерева (колода), на что указывало положение древесных волокон. Это могло служить датирующим фактором. Вероятно, погребение было осуществлено в допетровское время. Такой характер погребения, в сочетании с захоронением на территории старой крепости, косвенно указывал на сравнительно высокий социальный статус индивида. Вероятно, он имел какое-то отношение к военно-административному аппарату города. Кости принадлежали мужчине в возрасте 20–30 лет.

Степень сохранности костей скелета была различна. Сравнительно хорошо сохранились кости, находившиеся в непотревоженной части погребения: кости стоп, голеней и левая бедренная кость. Напротив, сильные посмертные повреждения наблюдались на костях осевого скелета и верхних конечностей. Многие кости не были обнаружены.

Исследование осуществлялось общепринятыми в отечественной антропологии методами. При изучении зубной системы индивида была использована методика, разработанная на протяжении второй половины XX в. коллективом авторов под руководством А. А. Зубова. Наибольшее внимание уделялось визуально определяемым признакам, частота встречаемости которых неодинакова у представителей западного и восточного одонтологических стволов, а также признакам редукционного комплекса [1–3]. Кости посткраниального скелета были измерены в соответствии с методикой Рудольфа Мартина [4, 5], обобщившего методические наработки анатомов и антропологов XIX в. Данная методика предполагает сочетание данных остеометрии (абсолютные и относительные величины) и остеоскопии. На основе измерений сохранившихся длинных трубчатых костей были вычислены рост индивида и некоторые особенности его телосложения и т.д. [5].

Результаты и обсуждение

Одонтологические материалы

Фрагмент **правой верхней челюсти** (рис. 2,***а***) был представлен альвеолярным отростком с резцами, клыком и альвеолами премоляров. Нижний край носовой вырезки был разрушен. Наблюдался явно двураздельный рез-

цовый канал. Альвеола второго премоляра была частично разрушена, Возможно, она несла следы начинающейся облитерации. Наблюдалась облитерация альвеолы первого моляра и атрофия фрагмента альвеолярного отростка. У **нижней челюсти** (рис. 2,***б***) посмертно утрачены левая ветвь и смежная с ней часть тела.

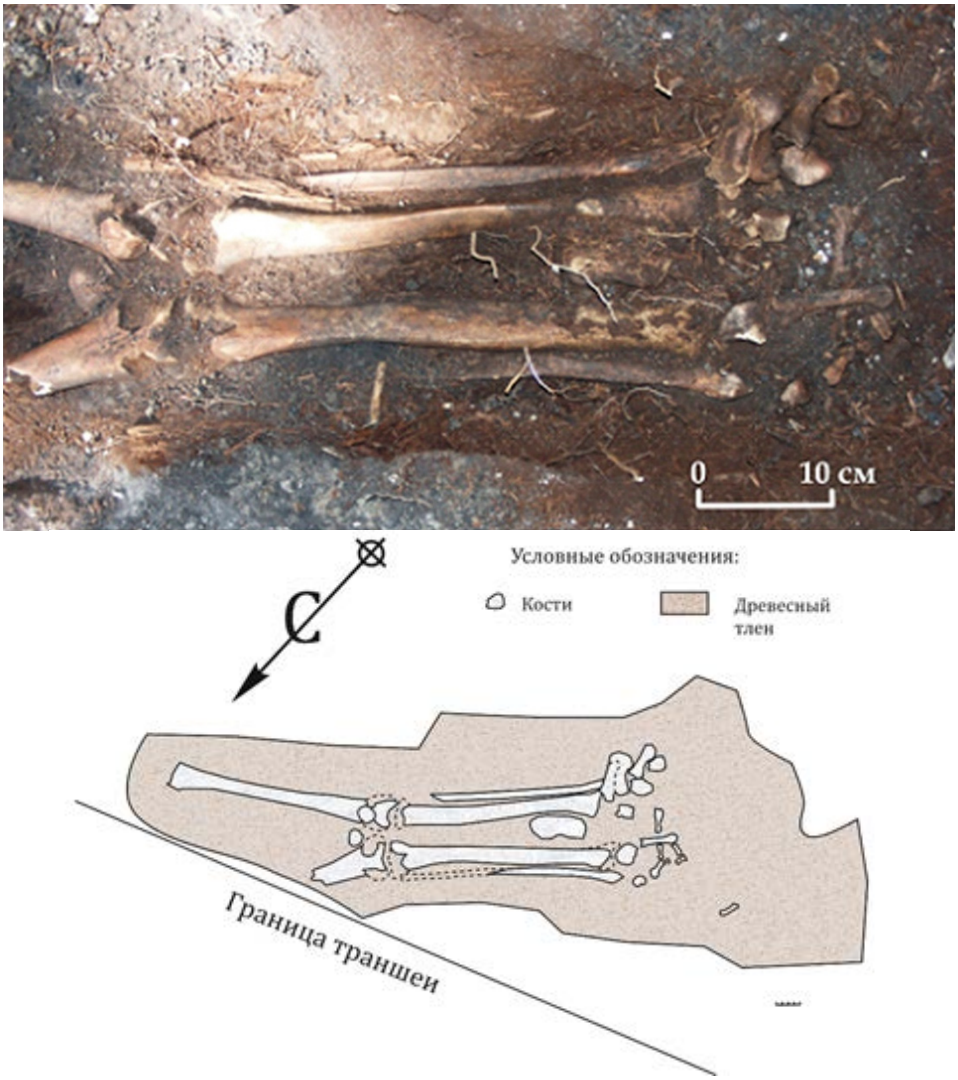


Рис. 1. Фотография сохранившейся части погребения
на территории сквера им. М. Ю. Лермонтова
и схематический план сохранившейся части погребения

Одонтологические признаки (табл. 1), характерные для восточного одонтологического ствола у индивида практически не прослеживались. Не был зафиксирован краудинг в виде лингвального сдвига верхних латеральных резцов. Отсутствовала даже слабо выраженная лопатообразность верхних резцов. Совершенно не прослеживались такие важные «восточные» признаки, как дистальный гребень тригонида, коленчатая складка метаконида и

внутренний средний дополнительный бугорок (tami) на первом нижнем моляре. Степень выраженности затека эмали на M_2 по системе П. Педерсена – А.А. Зубова [1] не превышала 3 баллов.

Рис. 2. Фрагмент правой верхней челюсти, вид спереди (***а***);
фрагмент нижней челюсти, вид справа (***б***)

Таблица 1

Особенности зубной системы индивида

Признак		
1	2	3
Краудинг (лингвал. сдвиг I^2)	прав.	0
	лев.	
Лопатообразность I^1	прав.	0
	лев.	0
Лопатообразность I^2	прав.	0
	лев.	
Лингвальный бугорок I^1	прав.	1
	лев.	1
Лингвальный бугорок I^2	прав.	1
	лев.	
Редукция I^2	прав.	0
	лев.	
Гиподонтия I^2	прав.	0
	лев.	
Форма P_1	прав.	1+(1)
	лев.	2(2)
Форма P_2	прав.	2(3)
	лев.	
Число бугорков M_1	прав.	5*
	лев.	
Число бугорков M_2	прав.	4
	лев.	
Форма M_1	прав.	Y
	лев.	

Окончание табл. 1

1	2	3
Протостилид M_1-M_2-M_3	прав.	0-0-0
	лев.	
Дистальный гребень тригонида M_1	прав.	0
	лев.	
Коленчатая складка метаконида M_1	прав.	0
	лев.	
tami M_1	прав.	0
	лев.	
Межкорневой затек эмали M_1	прав.	3
	лев.	
Межкорневой затек эмали M_2	прав.	3
	лев.	
Межкорневой затек эмали M_3	прав.	2
	лев.	
Число корней P^1	прав.	1
	лев.	
Гиподонтия M_3	прав.	0
	лев.	
2'med на M_2	прав.	+
	лев.	
Соотношение ширины тригонида и талонида M_1	прав.	тр.<тал.
	лев.	
Соотношение ширины тригонида и талонида M_2	прав.	тр.>тал.
	лев.	
Соотношение размеров end и hyd M_1	прав.	end=hyd
	лев.	
Соотношение размеров end и hyd M_2	прав.	end=hyd
	лев.	
Диастема C /P_1	прав.	0
	лев.	

* Гипоконулид заметно меньше других бугорков.

M_1 характеризовался пятибугорковой формой. При этом гипоконулид был заметно меньше других бугорков. Указанную особенность, на наш взгляд, следует рассматривать как один из признаков тенденции к редуцированию дистальной части коронки. В то же время на M_1 талонид был шире тригонида, что типично для нередуцированной формы моляров. Таким образом, тенденция к редукции была выражена слабо. M_2 имел четырехбугорковое строение, тригонид был шире талонида.

Не прослеживалось редукции и гиподонтии латеральных резцов. Наблюдалась тенденция к моляризации P_1. Зуб, находящийся справа, имел двухбугорковую коронку. Однако величина бугорка, занимавшего лингвальное положение, была крайне небольшой.

Посткраниальный скелет

Результаты измерений костей посткраниального скелета помещены в табл. 2.

Таблица 2

Остеометрические параметры индивида

Кость	Признак	Значение (мм)
1	2	3
Ключица (прав.)	1. Наибольшая длина	>119,5
	6. Окружность середины диафиза	39,5
Ключица (лев.)	1. Наибольшая длина	>120,0
	6. Окружность середины диафиза	38,0
Лучевая (прав.)	4. Поперечный диаметр диафиза	16,0
	5. Сагиттальный диаметр диафиза	11,5
	3. Наименьшая окружность диафиза	38,0
	5:4. Указатель поперечного сечения диафиза	71,9
Лучевая (лев.)	4. Поперечный диаметр диафиза	16,5
	5. Сагиттальный диаметр диафиза	11,5
	3. Наименьшая окружность диафиза	37,0
	5:4. Указатель поперечного сечения диафиза	69,7
Локтевая (прав.)	11. Переднезадний диаметр диафиза	12,0
	12. Поперечный диаметр диафиза	15,0
	3. Наименьшая окружность диафиза	35,0
	11:12. Указатель поперечного сечения	80,0
Локтевая (лев.)	11. Переднезадний диаметр диафиза	*12,5*
	12. Поперечный диаметр диафиза	*16,0*
	3. Наименьшая окружность диафиза	38,5 (42,0)*
	11:12. Указатель поперечного сечения	*78,1*
Тазовая (прав.)	1. Высота таза	>211,0
	9. Высота подвздошной кости	*136,0*
	15. Высота седалищной кости	>80,0
	22. Наибольший диаметр вертлужной впадины	58,0
	Высота ушковидной поверхности	*62,0*
Тазовая (лев.)	15. Высота седалищной кости	>82,5
Бедренная (прав.)	21. Мыщелковая ширина	>74,0
	10. Верхний сагиттальный диаметр диафиза	27,0
	9. Верхний поперечный диаметр диафиза	28,0
	18. Вертикальный диаметр головки	*45,5*
	19. Сагиттальный диаметр головки	*46,5*
	10:9. Указатель платимерии	96,4
Бедренная (лев.)	1. Наибольшая длина	451,5
	2. Длина в естественном положении	445,0
	21. Мыщелковая ширина	*76,0*
	6а. Сагиттальный диаметр середны диафиза	32,0
	7а. Поперечный диаметр середины диафиза	27,0
	10. Верхний сагиттальный диаметр диафиза	28,5
	9. Верхний поперечный диаметр диафиза	29,0
	8. Окружность середины диафиза	92,0
	18. Вертикальный диаметр головки	>44,0
	19. Сагиттальный диаметр головки	>43,5
	8:2. Указатель массивности	20,7
	(6а+7а):2. Указатель прочности	13,3
	6а:7а. Указатель поперечного середины сечения диафиза	118,5

Окончание табл. 2

1	2	3
Бедренная (лев.)	7a:21. Указатель ширины середины диафиза	*35,5*
	10:9. Указатель платимерии	98,3
	Угол скрученности	+9
Большеберцовая (прав.)	1a. Наибольшая длина	379,0
	1. Общая длина	374,0
	3. Наибольшая ширина верхнего эпифиза	>69,5
	6. Наибольшая ширина нижнего эпифиза	*53,5*
	8. Наибольший сагиттальный диаметр середины диафиза	37,5
	9. Поперечный диаметр середины диафиза	30,0
	8a. Сагиттальный диаметр диафиза на уровне питательного отверстия	35,0
	9a. Поперечный диаметр диафиза на уровне питательного отверстия	26,0
	10. Окружность середины диафиза	108,5
	10b. Наименьшая окружность диафиза	107,0*
	10:1. Указатель массивности	29,0
	10b:1. Указатель прочности	28,6
	9:8. Указатель поперечного сечения середины диафиза	80,0
	9a:8a. Указатель платикнемии	74,3
	Угол скрученности	+28,5°
Большеберцовая (лев.)	1a. Наибольшая длина	379,5
	1. Общая длина	374,0
	3. Наибольшая ширина верхнего эпифиза	*71,0*
	6. Наибольшая ширина нижнего эпифиза	51,5
	8. Наибольший сагиттальный диаметр середины диафиза	29,0
	9. Поперечный диаметр середины диафиза	22,0
	8a. Сагиттальный диаметр диафиза на уровне питательного отверстия	36,0
	9a. Поперечный диаметр диафиза на уровне питательного отверстия	23,0
	10. Окружность середины диафиза	83,0
	10b. Наименьшая окружность диафиза	75,0
	10:1. Указатель массивности	22,2
	10b:1. Указатель прочности	20,1
	9:8. Указатель поперечного сечения середины диафиза	75,9
	9a:8a. Указатель платикнемии	63,9
	3:1. Указатель ширины верхнего эпифиза	*19,0*
	Угол скрученности	+20
Малоберцовая (прав.)	1. Наибольшая длина	365,0
	1T:2F. Берцово-бедренный указатель (лев.)	84,0

* Измерение осуществлено на уровне определения наименьшего диаметра симметричной кости без следов периостита. Для левой локтевой кости это правая локтевая, для правой большеберцовой – левая большеберцовая.

Наибольшая длина правой и левой ключиц не могла быть измерена из-за посмертных разрушений (рис. 3). В обоих случаях она превышала 120 мм. Вероятнее всего, истинная длина обеих костей составляла 140–145 мм, т.е. была средней или немного меньше средней длины, характерной для населения Восточной Европы по С. Т. Джигоре [6].

а)

б)

Рис. 3. Правая ключица, нижняя поверхность (***а***);
левая ключица, нижняя поверхность (***б***)

Плечевые кости не были найдены. Практически у всех костей предплечья разрушены эпифизы, из-за чего невозможно определить их длиннотные размеры.

Наилучшую сохранность имели длинные трубчатые кости ног: левая бедренная и большеберцовые. Наибольшая длина (F.1) и длина в естественном положении (F.2) левой бедренной кости была средней в соответствии с рубрикацией Д. В. Пежемского. Наибольшая длина обеих большеберцовых костей (T.1a) была средней, общая длина (T.1) – большой на рубеже со средними [7, табл. 5].

Указатель массивности левой бедренной кости составлял 20,7, что очень близко к средней величине, характерной для мужчин-европеоидов по Р. Мартину (20,4) [4]. Индекс прочности левой бедренной кости составил 13,3, что немного превышало среднегрупповой максимум для современного населения и средневековых групп [4].

Индекс пилястрии (указатель поперечного сечения середины диафиза) был равен 118,5. Эта величина была близка верхней границе среднегрупповых величин современного населения [4, 8]. В то же время индивидуальные значения данного индекса колеблются в очень широких пределах [4]. Выраженный пилястр практически всегда сочетается с тенденцией к увеличению указателя платимерии [4]. У исследуемого индивида этот индекс также характеризовался большой величиной: 96,4 на правой и 98,3 на левой кости. В обоих случаях наблюдалась выраженная эуримерия, причем слева – почти на границе со стеномерией (рис. 4). Тенденция к увеличению данного указателя в целом характерна для населения современной Европы [4].

а) ***б***)

Рис. 4. Проксимальная часть левой (***а***) и правой (***б***) бедренных костей, задняя поверхность

Угол торзиона левой бедренной кости был небольшим (+9°) и находился практически на нижней границе средних групповых величин [4]. Малый угол торзина, преимущественно, характерен для современных европейцев и японцев, большой – для негров, американских индейцев, меланезийцев, маори и т.д. [4].

Указатель массивности правой большеберцовой кости не поддавался корректному определению из-за патологических изменений в средней и дистальной частях диафиза. У левой кости данная величина составляла 22,2, что незначительно превышало максимум средних групповых величин современного населения [4]. Однако характер колебания этой величины еще слабо изучен.

Для правой большеберцовой кости характерна выраженная эурикнемия (74,3), для левой – платикнемия (63,9), формирование которой не является результатом возникновения веретеновидного утолщения в верхней трети кости (рис. 5). Угол скрученности правой кости составлял +28,5°, левой +20°. Возможно, патология правой большеберцовой кости обусловила специфику походки, которая привела к неравномерному распределению нагрузки на правую и левую голени, и, как следствие – к асимметрии большеберцовых костей. Среднегрупповые значения угла торзиона колеблются у современного населения в широком диапазоне: от +14° у японцев до +23° у жителей Малайзии, Меланезии и негрито [4]. Таким образом, большеберцовые кости исследуемого скелета характеризовались сравнительно сильной скрученностью. Обращала на себя внимание удлиненность голени по отношению к бедру. Берцово-бедренный (1T:2F) указатель слева составлял 84,0, что придавало индивиду морфологическую «негроидность» [9].

Методики определения длины тела по длине костей конечностей разрабатывались для групп с различным средним ростом. Согласно классической

работе Д. Н. Анучина «О географическом распределении роста мужского населения в России» [10] Пензенская губерния, преимущественно, попадала в зону «низкорослости». Средний рост рекрут в губернии составлял 164,0 см. В Пензенском уезде он был еще меньше – 163,0 см [10]. Таким образом, наиболее адекватную оценку длины тела для группы населения, к которой принадлежал индивид, могли дать способы, разработанные Е. Ролле, Л. Мануврие, К. Пирсоном и А. Ли [5] для населения с относительно небольшим средним ростом. При определении длины тела индивида у нас была возможность использовать длиннотные размеры только двух костей – левой бедренной и левой большеберцовой (табл. 3).

Рис. 5. Большеберцовые кости, передняя поверхность

Длина тела, определенная способом Е. Ролле по бедренной кости (166,2), заметно разнилась с величиной, вычисленной по большеберцовой кости (172,0). Способы Л. Мануврие и К. Пирсона и А. Ли не давали таких резких разночтений. Среднее значение длины тела, определенное тремя способами, составило 167,3 см. Близкие величины были получены способами В. В. Бунака (167,9) и А. Теллькя (168,0). Индивид, вероятно, характеризовался средним ростом в соответствии с рубрикацией Д. В. Пежемского [7].

Исходя из особенностей строения бедренных костей и степени выраженности мест прикрепления мышц, индивид испытывал нагрузку на наружно ротирующие мышцы бедра: близнецовую, грушевидную, внутреннюю и

наружную запирательные и т.д. Сгибательная активность тазобедренного сустава была приводящей. Подчеркнутость линии камбаловидной мышцы говорила о большой нагрузке на голеностопный сустав. О том же свидетельствовала подчеркнутость места прикрепления Ахиллова сухожилия на правой и левой пяточных костях. Таким образом, индивид испытывал значительные физические нагрузки на мышцы обеих ног. Это могло привести к формированию некоторых морфологических особенностей бедренных (эуримерия, пилястрия и др.) и большеберцовых (массивность, выраженный торзион и т.д.) костей.

Таблица 3

Длина тела индивида (по левой стороне)

Способ	Рост (см)
Способ Е. Ролле (бедренная кость)	166,2
Способ Е. Ролле (большеберцовая кость)	172,0
Средняя по Е. Ролле	169,1
Способ Л. Мануврие (бедренная кость)	165,9*
Способ Л. Мануврие (большеберцовая кость)	165,7*
Средняя по Л. Мануврие	165,8
Способ К. Пирсона и А. Ли (бедренная + большеберцовая кости)	166,9
Способ А. Теллькя (бедренная кость)	166,4*
Способ А. Теллькя (большеберцовая кость)	169,5*
Средняя по А. Теллькя	168,0
Способ С. Дюпертюи и Д. Хэддена для европеоидов (бедренная + большеберцовая)	173,4
Способ М. Троттер и Г. Глезер для европеоидов (бедренная + большеберцовая)	171,1
Способ Д. Лорке, Х. Мюнцнера и Е. Вальтера (бедренная + большеберцовая)	168,3
Способ В. В. Бунака	167,9
Способ Г. Ф. Дебеца	173,5

Примечание. *От результатов вычислений отнято 20 мм, чтобы получить длину тела живого человека.

Заключение

В погребении на территории сквера им. М. Ю. Лермонтова г. Пензы был захоронен мужчина 20–30 лет среднего (около 167,3 см) роста. Его зубная система характеризовалась отсутствием признаков восточного одонтологического ствола. Признаки редукционного комплекса были выражены слабо. Увеличение индексов мерии и пилястрии левой бедренной кости и угла торзиона обеих большеберцовых костей, вероятнее всего, были обусловлены значительными физическими нагрузками, которые испытывал индивид. Специфика нагрузки на правую и левую ноги, вызванная хромотой индивида, очевидно, привела к частичной асимметрии в строении большеберцовых костей.

Список литературы

1. Зубов А. А. Одонтология. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1968. 198 с.

2. Зубов А. А. Этническая одонтология. М. : Наука, 1973. 200 с.
3. Зубов А. А. Методическое пособие по антропологическому анализу одонтологических материалов. М., 2006. 70 с.
4. Martin R. Lehrbuch der Antropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der anthropologischen Methoden. 2 Band: Kraniologie, osteologie. 2 Auflage, vermehrte. Jena : Verlag von Gustav Ficsher, 1928. 1182 s.
5. Алексеев В. П. Остеометрия. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1966. 248 с.
6. Джигора С. Т. О половом диморфизме ключиц // Судебно-медицинская экспертиза. 1962. № 1. С. 16–19.
7. Пежемский Д. В. Изменчивость продольных размеров трубчатых костей человека и возможности реконструкции телосложения : автореф. дис. … кан. биол. наук. М., 2011. 24 с.
8. Морфология человека / под. ред. Б. А. Никитюка и В. П. Чтецова. М. : Изд-во Моск. ун-та, 1990. 342 с.
9. Homo sungirensis. Верхнепалеолитический человек: экологические и эволюционные аспекты исследования / отв. ред. Т. И. Алексеева и Н. О. Бадер. М. : Научный мир, 2000. 467 с.
10. Анучин Д. Н. О географическом распределении роста мужского населения России (По данным о всеобщей воинской повинности в Империи за 1874–1883 гг.). СПб., 1889. 184 с.

References

1. Zubov A.A. *Odontologiya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy = Odontology. Methodology of anthropological research.* Moscow: Nauka, 1968:198. (In Russ.)
2. Zubov A.A. *Etnicheskaya odontologiya* = Ethnic odontology. Moscow: Nauka, 1973:200. (In Russ.)
3. Zubov A.A. *Metodicheskoe posobie po antropologicheskomu analizu odontologicheskikh materialov = Methodical manual for anthropological analysis of odontological materials.* Moscow, 2006:70. (In Russ.)
4. Martin R. *Lehrbuch der Antropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der anthropologischen Methoden. 2 Band: Kraniologie, osteologie. 2 Auflage, vermehrte*. Jena: Verlag von Gustav Ficsher, 1928:1182.
5. Alekseev V.P. *Osteometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy = Osteometry. Methodology of anthropological research*. Moscow: Nauka, 1966:248. (In Russ.)
6. Dzhigora S.T. On the sexual dimorphism. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic-medical examination*. 1962;(1):16–19. (In Russ.)
7. Pezhemskiy D.V. *The variability of the longitudinal sizes of the tubular bones of a person and the possibility of reconstruction of physique*. PhD abstract. Moscow, 2011:24. (In Russ.)
8. Nikityuk B.A., Chtetsov V.P. (eds.). *Morfologiya cheloveka = Human morphology.* Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta, 1990:342. (In Russ.)
9. Alekseeva T.I., Bader N.O. (eds.). *Homo sungirensis. Verkhnepaleoliticheskiy chelovek: ekologicheskie i evolyutsionnye aspekty issledovaniya = Homo sungirensis. Upper-paleolitic person: environmental and evolutionary aspects of research.* Moscow: Nauchnyy mir, 2000:467. (In Russ.)
10. Anuchin D.N. *O geograficheskom raspredelenii rosta muzhskogo naseleniya Rossii (Po dannym o vseobshchey voinskoy povinnosti v Imperii za 1874–1883 gg.) = On the geographical distribution of the growth of the male population of Russia (according to the data on universal military service in the empire for 1874-1883).* Saint Petersburg, 1889:184. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Дмитрий Сергеевич Иконников
кандидат исторических наук, заведующий антропологической лабораторией кафедры анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ikonnikof-ds@mail.ru

Dmitriy S. Ikonnikov
Candidate of historical sciences, head of the anthropological laboratory of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Олег Витальевич Калмин
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Олег Олегович Калмин
кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin.o.o@gmail.com

Oleg O. Kalmin
Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 07.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 16.05.2023

Принята к публикации / Accepted 11.06.2023

УДК 572.5
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-15

Изменения антропометрических и соматометрических параметров юношей Пензенской области за 15 лет

О. В. Калмин[1], Д. А. Лукьяненко[2]

[1,2]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]kalmin_ov@pnzgu.ru, [2]lukjanenkodanila@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Постоянный контроль и выявление тенденций изменения физического развития детского и юношеского возраста приводит к наиболее эффективному выявлению заболеваний, поражающих генофонд и снижающих трудоспособность населения страны. Цель исследования заключалась в выявлении достоверных изменений соматометрического и антропометрического профилей лиц юношеского возраста на примере жителей Пензенского региона 17–21 лет, разделенных на две группы согласно годам рождения. *Материалы и методы*. Для достижения цели исследования использовали результаты антропометрических и соматометрических исследований 207 юношей 17–21 лет, родившихся и постоянно проживающих в г. Пензе и населенных пунктах Пензенской области, разделенных на две группы согласно годам рождения: группа 1 составила 110 юношей 1986–1990-х годов рождения, группа 2 составила 97 юношей 1999–2004-х годов рождения. Для сравнения результатов обследования двух групп использовали вариационно-статистические методы. *Результаты*. Изменения коснулись как антропометрических показателей, так и результатов расчета индексов. У представителей группы 2 отмечалось увеличение роста стоя, широтное увеличение осевого скелета с одновременным уменьшением окружности груди. Отмечалось достоверное изменение длины верхней и нижней конечностей. Характерно увеличение количества лиц с узкой грудной клеткой, нормостенического и астенического типа телосложения; отмечалось увеличение числа случаев недостаточной и избыточной массы тела, мезоморфии, лиц с низкой и средней степенью физического развития. *Выводы*. В результате исследования были выявлены достоверные изменения в антропометрическом и соматометрическом профиле пензенцев.

Ключевые слова: антропометрия, соматометрия, юношеский возраст, мужской пол, соматотип

Для цитирования: Калмин О. В., Лукьяненко Д. А. Изменения антропометрических и соматометрических параметров юношей Пензенской области за 15 лет // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 151–159. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-15

Changes in anthropometric and somatometric parameters of young men in Penza region for 15 years

O.V. Kalmin[1], D.A. Luk'yanenko[2]

[1,2]Penza State University, Penza, Russia

[1]kalmin_ov@pnzgu.ru, [2]lukjanenkodanila@yandex.ru

Abstract. *Background*. Constant monitoring and identification of trends in changes in the physical development of childhood and adolescence leads to the most effective detection

© Калмин О. В., Лукьяненко Д. А., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

of diseases that affect the gene pool and reduce the working capacity of the country's population. The purpose of the study is to identify significant changes in the somatometric and anthropometric profiles of adolescents by the example of residents of Penza region aged 17-21, divided into 2 groups according to the year of birth. *Materials and methods*. To achieve the goal of the study, we used the results of anthropometric and somatometric studies of 207 boys aged 17-21 years old, born and permanently residing in Penza and settlements of Penza region, divided into 2 groups according to the year of birth: the 1st group was 110 boys 1986-1990 birth, the 2nd group consisted of 97 young men in 1999-2004 birth. Variation-statistical methods were used to compare the results of the examination of the two groups. *Results*. The changes affected both anthropometric indicators and the results of calculating the indices. The representatives of the 2nd group showed an increase in standing height, a latitudinal increase in the axial skeleton with a simultaneous decrease in chest circumference. There was a significant change in the length of the upper and lower limbs. An increase in the number of people with a narrow chest, normosthenic and asthenic body types is characteristic; there was an increase in the number of cases of underweight and overweight, mesomorphy, persons with a low and moderate degree of physical development. *Conclusions*. The study revealed significant changes in the anthropometric and somatometric profile of Penza residents.

Keywords: anthropometry, somatometry, adolescence, male sex, somatotype

For citation: Kalmin O.V., Luk'yanenko D.A. Changes in anthropometric and somatometric parameters of young men in Penza region for 15 years. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):151–159. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-15

Введение

Основополагающим фактором, объединяющим различные функциональные и морфологические характеристики организма, является физическое развитие. Мониторинг физического развития и здоровья населения имеет большое значение в сфере экономики и здравоохранения, вследствие чего постоянно разрабатываются новые и дополняются уже признанные методы исследований. Проведение антропометрических и соматометрических исследований лиц юношеского возраста экономически выгодно в силу относительной простоты проведения исследования и достаточно актуально в силу развития профилактики и прогнозирования заболеваний, приводящих к стойкому снижению трудоспособности и повреждению генофонда страны. Физическое развитие весьма зависимо от многих экзогенных и эндогенных факторов, в том числе довольно лабильного социально-экономического фактора, изменяющегося в течение времени не только в пределах регионов, но и в пределах страны [1, 2]. Интересен вопрос выявления изменений уровня физического развития лиц юношеского возраста, родившихся и постоянно проживающих в местности с минимальными изменениями климато-географического фактора, но с определенными социальными и экономическими историческими колебаниями, в связи с чем и проводилось данное исследование [3, 4].

Цель исследования заключалась в выявлении достоверных изменений соматометрических и антропометрических параметров пензенских юношей за 15 лет.

Материалы и методы

Для проведения исследования использовали данные зарегистрированной антропометрической базы лиц юношеского возраста Пензенского регио-

на, в частности, результаты антропометрических исследований 110 юношей 17–21 лет (средний возраст 19,17 ± 1,25 года), 1986–1990-х годов рождения (группа 1) и результаты собственных антропометрических и соматометрических исследований, проводимых в 2020–2021-х гг. и включающих 97 юношей 17–21 лет (средний возраст 18,76 ± 1,08 года), 1999–2004-х годов рождения, родившихся и постоянно проживающих в г. Пензе и Пензенской области (группа 2) [5].

Критерии включения в исследование: обследуемые лица рождены в период с 1986 по 1990-е гг. (для группы 1) и с 1999 по 2004-е гг. (для группы 2); родились и постоянно проживали в г. Пензе и населенных пунктах Пензенской области на протяжении не менее трех поколений, мужской пол, возраст 17–21 года на момент исследования, согласие на проведение исследования. Критерии исключения – отсутствие хотя бы одного из вышеперечисленных факторов. Соматометрия проводилась по рекомендациям В. В. Бунака, полученные данные вносились в специальные антропометрические бланки [6, 7]. В рамках исследования были произведены измерения 41 антропометрического показателя с помощью стандартного набора: напольные электронные весы, напольный ростомер, большой толстотный и скользящий циркули, сантиметровая мягкая измерительная лента с обязательной проверкой для исключения влияния инструментальной погрешности на достоверность исследования. Для данного исследования сравнивали 12 параметров, а именно: рост стоя, массу тела, длину плеча, предплечья, кисти, бедра, голени; ширину плеч, окружность грудной клетки, поперечный диаметр грудной клетки и межгребневой диаметр таза. Проводили сравнительный анализ индексов: массы тела (Кетле II), Рорера, Эрисмана, Пинье и Таннера [8–10]. С целью статистической обработки данных исследования использовался программный пакет IBM SPSS Statistics v25. Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, достоверность различий принималась при $p < 0,05$. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$), минимум (Min), максимум (Max); при распределении, отличающемся от нормального: медиана (Me) с первым и третьим квартилем (Q1;Q3), минимум (Min), максимум (Max).

Результаты и обсуждение

При проведении исследования были выявлены достоверные изменения абсолютных антропометрических параметров у юношей 1999–2004-х годов рождения по сравнению с юношами 1986–1990-х годов рождения ($p < 0,05$). Характерно увеличение таких параметров, как рост стоя (на 2,17 %), длина предплечья (на 2,75 %), ширина плеч (на 3,56 %), межгребневый диаметр таза (на 6,66 %), длина бедра (на 6,08 %), высота стопы (на 2,57 %). Уменьшение коснулось длины кисти (на 2,30 %), окружности груди (на 3,90 %) и длины голени (на 7,38 %). Недостоверными признаны оказались отличия в массе тела, длине плеча, поперечном диаметре груди и окружности талии ($p > 0,05$) (табл. 1).

При оценке юношей по индексу Кетле II (ИМТ) выявлено, что в группе юношей 1999-2004-х годов рождения, по сравнению с группой 1986–1999-х

годов рождения, отмечалось снижение лиц с нормальной массой тела и ожирением (67,00 % против 70,00 % и 7,22 % против 8,20 % соответственно) за счет увеличения в популяции обследованных в 2020–2021-х годов рождения лиц с избыточной и недостаточной массой тела (17,53 % против 15,50 % и 8,25 % против 6,30 % случаев соответственно) (рис. 1).

Таблица 1

Антропометрические параметры юношей
1986-1990-х и 1999-2004-х годов рождения

Параметр	1986–1990-е			1999–2004-е			Достоверность различий
	Min	Max	$M \pm m$ / Me (Q1;Q2)	Min	Max	$M \pm m$ / Me (Q1;Q2)	
Рост стоя, см	158,00	195,50	175,20 (171,00;179,12)	164,00	202,00	179,08 ± 0,72	$p < 0,05$
Масса тела, кг	45,00	120,00	71,52 ± 1,29	44,60	116,00	73,00 (64,00; 73,00)	$p > 0,05$
Длина плеча, см	27,80	38,00	32,89 ± 0,21	26,00	42,00	34,00 (31,00; 34,00)	$p > 0,05$
Длина предплечья, см	23,40	34,00	27,23 ± 0,19	23,00	42,00	28,00 (26,12; 28,00)	$p < 0,05$
Длина кисти, см	16,00	22,70	19,13 ± 0,11	15,60	21,00	18,70 (18,00; 18,70)	$p < 0,05$
Ширина плеч, см	29,50	48,50	39,54 ± 0,32	31,50	52,00	41,00 (38,00; 41,00)	$p < 0,05$
Окружность груди, см	72,00	121,00	95,17 ± 0,83	73,00	113,60	91,60 (86,00; 91,60)	$p < 0,05$
Поперечный диаметр груди, см	22,60	38,60	28,92 ± 0,26	23,00	40,00	29,14 ± 0,40	$p > 0,05$
Окружность талии, см	66,00	107,00	76,5 (72,67; 82,87)	58,0	120,0	78,00 (58,00; 120,00)	$p > 0,05$
Межгребневой диаметр таза, см	20,00	35,00	27,07 ± 0,25	20,00	39,00	29,00 (27,00; 29,00)	$p < 0,05$
Длина бедра, см	32,10	49,50	41,85 (39,00; 44,00)	33,00	62,00	44,56 ± 0,63	$p < 0,05$
Длина голени, см	31,00	53,60	45,10 (43,00; 47,50)	27,50	52,00	42,00 (39,00; 42,00)	$p < 0,05$
Высота стопы, см	4,70	10,20	6,82 ± 0,10	5,00	12,00	7,00 (6,40; 7,00)	$p < 0,05$

Сравнение результатов вычисления индекса Рорера показало общее снижение степени физического развития юношей 1999–2004-х годов рождения. Так, отмечался более низкий процент случаев выявления лиц с высокой степенью физического развития (43,30 % против 48,20 % случаев среди обследованных лиц, рожденных в 1986–1990-х гг.); одновременно с этим в группе 2 произошел рост лиц со средней и низкой степенью физического развития (29,90 % против 29,10 % случаев и 26,89 % против 22,70 % случаев соответственно) (рис. 2).

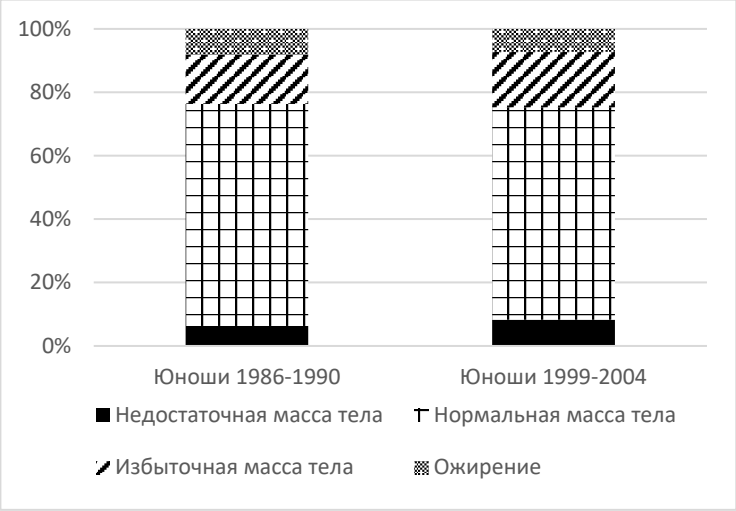


Рис. 1. Распределение юношей по индексу Кетле II (%)

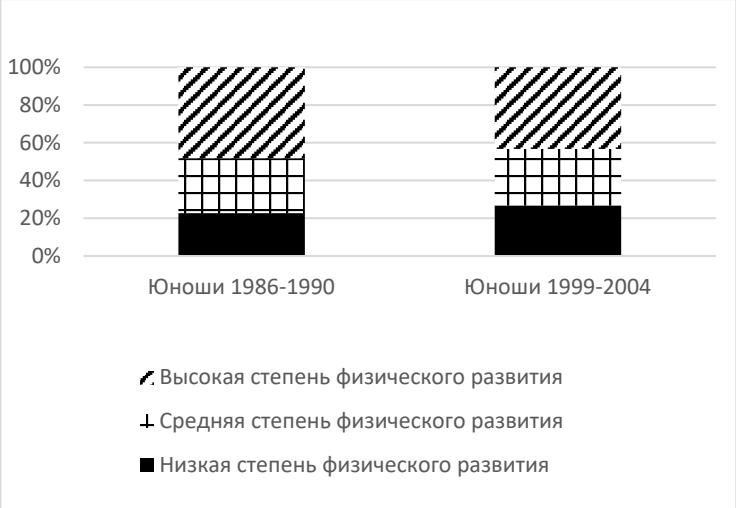


Рис. 2. Распределение юношей по индексу Рорера (%)

Значительные изменения претерпели результаты расчета пропорциональности развития грудной клетки: среди пензенцев 1999–2004-х годов рождения в 1,9 раза чаще отмечались лица, имеющие узкую грудную клетку по сравнению с пензенцами 1986–1990-х годов рождения, при этом в 1,9 раза реже – лица, обладающие широкой грудной клеткой (28,87 % против 56,40 % случаев соответственно). В группе 2 отмечалось некоторое увеличение лиц с пропорциональной грудной клеткой, по сравнению с результатами расчета индекса Эрисмана для группы 1 (16,49 % против 15,40 % случаев соответственно) (рис. 3).

Сравнение результатов расчета индекса крепости телосложения показало, что преобладание в популяции пензенцев нормостеников не только сохранилось, но и увеличилось (53,61 % в группе 2 и 50,00 % в группе 1), равно как и астеников (14,43 % против 9,10 % случаев соответственно). Вместе с

тем отмечалось снижение процента случаев выявления гиперстеников среди пензенского поколения Z по сравнению с предшественниками (31,96 % против 40,90 % соответственно) (рис. 4).

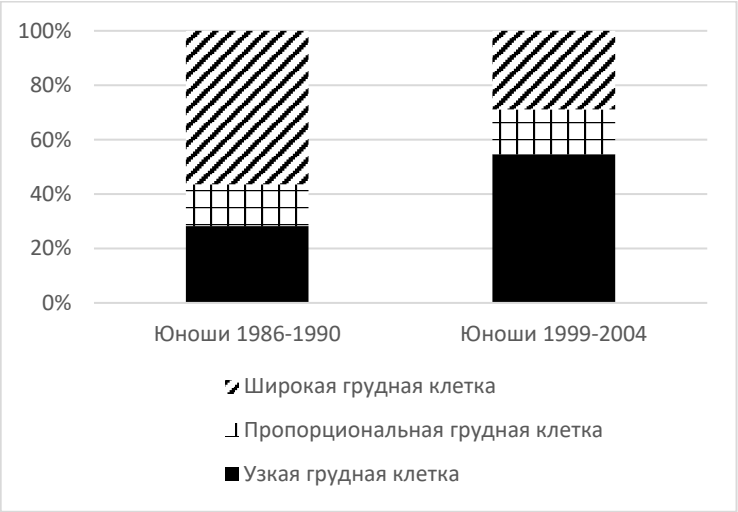


Рис. 3. Распределение юношей по индексу Эрисмана (%)

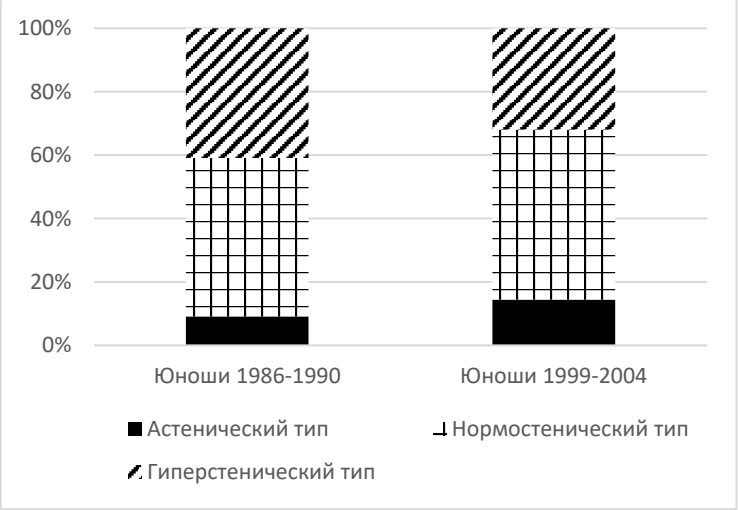


Рис. 4. Распределение юношей по индексу Пинье (%)

Анализ данных вычисления индекса полового диморфизма показал, что неизменным и превалирующим остался андроморфный тип телосложения (46,39 % у группы 2 и 46,40 % у группы 1), вместе с тем в выборке лиц 1999–2004-х годов рождения, по сравнению с представителями группы 1, практически в 1,5 раза произошло уменьшение доли гинекоморфов при росте числа мезоморфии (39,18 % против 32,70 % случаев соответственно) (рис. 5).

Полученные в ходе исследования результаты сравнения антропометрических и соматометрических особенностей автохтонов Пензенской области одной возрастной категории, но рожденных в различные исторические пери-

оды становления страны доказывают изменение уровня физического развития юношеского населения региона с течением времени. Различия в морфологических признаках ведут к различиям в результатах оценочных индексов: так, у представителей поколения Z среди жителей Пензы произошло широтное увеличение осевого скелета за счет увеличения межгребневого диаметра таза и ширины плеч, в то же время уменьшился обхватный размер верхней части туловища за счет уменьшения окружности груди. Претерпела изменение длина верхних и нижних конечностей, в частности, отмечалось достоверное увеличение длины предплечья с одновременным укорочением кисти; увеличение длины бедра, высоты стопы с уменьшением длины голени. В целом же произошло увеличение роста стоя по сравнению с группой 1986–1990-х годов рождения. Изменения произошли в соматотипе юношеского населения региона: пензенцы 1999–2004-х годов рождения стали более узкогрудые, выросло количество лиц с мезоморфным типом телосложения при полуторакратном уменьшении числа гинекоморфов. Характерно увеличение одновременно астеников и нормостеников в популяции при общем снижении степени физического развития, с чем связано и увеличение количества лиц с недостаточной и избыточной массой тела. Результаты исследования в целом согласуются с научными изысканиями антропологов России, подтверждая секулярный тренд.

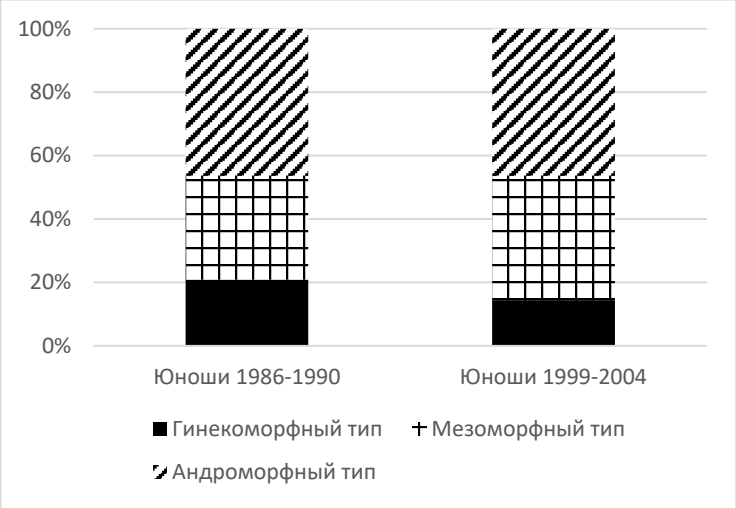


Рис. 5. Распределение юношей по индексу Таннера (%)

Заключение

Проведенный сравнительный анализ выявил достоверные различия между антропометрическими и соматометрическими параметрами юношей г. Пензы и Пензенской области 17–21 лет, разделенных на две группы согласно дате рождения. Юноши 1999–2004-х годов рождения, в отличие от своих сверстников 1986–1990-х годов рождения, выше ростом (на 2,17 %), имели большую ширину плеч (на 3,56 %), межгребневой диаметр таза (на 6,66 %); отмечалось увеличение длины предплечья (на 2,75 %), ширины плеч (на 3,56 %), длины бедра (на 6,08 %) и высоты стопы (на 2,57 %). В то же время произошло уменьшение длины кисти (на 2,30 %), окружности груди

(на 3,90 %) и длины голени (на 7,38 %). Для представителей группы 2, в отличие от группы 1, более характерна узкая грудная клетка (встречается в 1,9 раза чаще), недостаточная (в 1,13 раза чаще) и избыточная масса тела (в 1,3 раза чаще), астенический (в 1,6 раза) и нормостенический (в 1,1 раза чаще) тип телосложения. Выборка юношей 1999–2004-х годов рождения отмечалась увеличением количества мезоморфов (в 1,12 раза) и лиц с низкой степенью физического развития (в 1,18 раза чаще).

Список литературы

1. Кононец И. Е, Адаева А. М., Уралиева Ч. К. Особенности вегетативного гомеостаза и физического развития подростков, проживающих в условиях низкогорья Кыргызстан // Биология и интегративная медицина. 2021. Т. 53, № 6. С. 155–161.
2. Изатулин В. Г., Карабинская О. А., Лебединский В. Ю., Калягин А. Н. Особенности физического развития юношей с учетом их этнических различий // Сибирский медицинский журнал. 2018. Т. 152, № 1. С. 28–33.
3. Аржакова Л. И., Гармаева Д. К., Винокурова С. П. [и др.]. Особенности соматометрических и генитометрических показателей юношей Республики Саха (Якутия) // Морфологические ведомости. 2021. Т. 29, № 4. С. 40–46.
4. Юртайкина М. Н., Чаиркин И. Н., Мишечкин М. М. [и др.]. Физическое развитие юношей этно-территориальных групп Республики Мордовия // Морфологические ведомости. 2022. Т. 30, № 1. С. 18–26.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621799 / Калмин О. В., Галкина Т. Н. Антропометрия лиц юношеского возраста Пензенского региона. 16.11.2018.
6. Бунак В. В. Антропометрия: практический курс. М. : Учпедгиз, 1941. 368 с.
7. Сапин М. Р., Никитюк Б. А. Антропологические подходы в анатомии человека // Морфология. 1992. № 5. С. 7–18.
8. Тегако Л. И., Кметинский Е. Антропология. М. : Новое знание, 2004. 400 с.
9. Пашкова И. Г., Гайворонский И. В., Никитюк Д. Б. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека. СПб. : СпецЛит, 2019. 159 с.
10. Никитюк Д. Б., Николенко В. Н., Хайруллин Р. М. [и др.]. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 2. С. 10–14.

References

1. Kononets I.E, Adaeva A.M., Uralieva Ch.K. Features of vegetative homeostasis and physical development of adolescents living in the conditions of the Kyrgyz Lowry. *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and integrative medicine*. 2021;53(6):155–161. (In Russ.)
2. Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Lebedinskiy V.Yu., Kalyagin A.N. Features of the physical development of young men, taking into account their ethnic differences. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian medical journal*. 2018;152(1):28–33. (In Russ.)
3. Arzhakova L.I., Garmaeva D.K., Vinokurova S.P. et al. Features of somato-metric and genitometric indicators of young men of the Republic of Sakha (Yakutia). *Morfologicheskie vedomosti = Morphological proceedings*. 2021;29(4):40–46. (In Russ.)
4. Yurtaykina M.N., Chairkin I.N., Mishechkin M.M. et al. Physical development of young men of ethno-territorial groups of the Republic of Mordovia. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological proceedings*. 2022;30(1):18–26. (In Russ.)
5. Certificate of state registration of the database No. 2018621799 / Kalmin O. V., Galkina T. N. *Anthropometry of youthful people of the Penza region*. November 16, 2018. (In Russ.)

6. Bunak V.V. *Antropometriya: prakticheskiy kurs = Anthropometry: Practical course*. Moscow: Uchpedgiz, 1941:368. (In Russ.)
7. Sapin M.R., Nikityuk B.A. Anthropological approaches to human anatomy. *Morfologiya = Morphology*. 1992;(5):7–18. (In Russ.)
8. Tegako L.I., Kmetinskiy E. *Antropologiya = Antropology*. Moscow: Novoe znanie, 2004:400. (In Russ.)
9. Pashkova I.G., Gayvoronskiy I.V., Nikityuk D.B. *Somatotip i komponentnyy sostav tela vzroslogo cheloveka = Somatotype and component composition of the body of an adult.* Saint Petersburg: SpetsLit, 2019:159. (In Russ.)
10. Nikityuk D.B., Nikolenko V.N., Khayrullin R.M. et al. Anthropometric method and clinical medicine. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Anatomy and histopathology journal*. 2013;2(2):10–14. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Олег Витальевич Калмин
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Данила Александрович Лукьяненко
старший преподаватель кафедры анатомии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Danila A. Luk'yanenko
Senior lecturer of the sub-department of human anatomy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 31.05.2023

Принята к публикации / Accepted 11.06.2023

УДК [591.147.2+612.086.3]:613.29
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-16

Влияние 60-суточного введения тартразина и мексидола на ультраструктуру главных клеток паращитовидной железы крыс

В. И. Лузин[1], В. Н. Морозов[2]

[1]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия
[2]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия
[1]vladyslav_luzin@mail.ru, [2]morozov_v@bsu.edu.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Цель исследования – изучить влияние длительного введения тартразина и мексидола на ультрамикроскопическое строение главных клеток околощитовидных желез у крыс. *Материалы и методы.* Для проведения эксперимента 30 белых половозрелых крыс-самцов распределили на пять групп: контрольная (группа 1) крыс получала ежедневно внутрижелудочно в течение 60 сут 0,9 % изотонический раствор натрия хлорида. Животным групп 2 и 3 в таких же условиях эксперимента вводили раствор тартразина в дозе 750 и 1500 мг/кг массы тела, а особям групп 4 и 5 – с целью коррекции экспериментальных условий групп 2 и 3 – 1 мл 5 % ампулярного раствора мексидола внутримышечно в дозе 50 мг/кг массы тела. Подготовку и обработку образцов околощитовидных желез проводили согласно стандартному протоколу для электронно-микроскопического исследования. *Результаты.* У крыс групп 2 и 3 выявлены электронно-микроскопические признаки снижения функциональной активности главных клеток околощитовидных желез, более выраженных по интенсивности в группе 3. Электронно-микроскопически это проявлялось в преобладании гетерохроматина в ядре, расширении цистерн гранулярной эндоплазматической сети, местами растянутых электронно-плотным содержимым, уменьшении содержания секреторных гранул в цитоплазме, нарушении морфологии крист митохондрий с элементами их деструкции, уменьшении межклеточных контактов по типу интердигитаций. Морфометрическое исследование показало уменьшение объема ядра главных клеток, количества и средней площади секреторных гранул и митохондрий по сравнению с показателями контрольной группы. *Выводы.* Введение тартразина в течение 60 дней сопровождается изменением ультраструктуры главных клеток околощитовидных желез крыс, а введение мексидола на этом фоне позволяет снизить выраженность изменений как качественных, так и количественных, особенно в группе с использованием тартразина в дозе 750 мг/кг.

Ключевые слова: околощитовидные железы, главные клетки, ультраструктура, тартразин, мексидол

Для цитирования: Лузин В. И., Морозов В. Н. Влияние 60-суточного введения тартразина и мексидола на ультраструктуру главных клеток паращитовидной железы крыс // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 160–171. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-16

Effect of the 60-day introduction of tartrazine and mexidol on the ultrastructure of the rat's parathyroid gland chief cells

© Лузин В. И., Морозов В. Н., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

V.I. Luzin[1], V.N. Morozov[2]

[1]Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia
[2]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
[1]vladyslav_luzin@mail.ru, [2]morozov_v@bsu.edu.ru

Abstract. *Background.* The purpose was to study the effect of long-term administration of tartrazine and mexidol on the ultramicroscopic structure of the chief cells of the parathyroid glands in rats. *Materials and methods.* For the research, 30 mature white male rats were selected and divided into 5 groups: group 1 – rats received daily intragastrically for 60 days 0.9% saline solution. Animals of the group 2 and 3 were injected with the tartrazine solution at a dose of 750 and 1500 mg/kg of body weight under the same experimental conditions and rats of the groups 4 and 5 – 5% mexidol solution intramuscularly at a dose of 50 mg/kg of body weight in order to correct the experimental conditions of the groups 2 and 3. The preparation and processing of parathyroid gland samples were carried out according to the standard protocol for electron microscopic examination. *Results.* In rats of the groups 2 and 3, electron microscopic signs of a decrease in the secretory activity of the chief cells of the parathyroid glands were revealed, more pronounced in intensity in the group 3. Microscopically, this manifested itself in the raise in the amount of heterochromatin in the nucleus, expansion of cisterns of the rough endoplasmic reticulum, stretched in some places by electron-dense content, a decrease in the content of secretory granules in the cytoplasm, a violation of the morphology of mitochondrial cristae with elements of their destruction, a decrease of intercellular contacts along type of interdigitation. Morphometric study showed a decrease in the volume of the nucleus of the chief cells, the number and average area of secretory granules and mitochondria, compared with the control group. *Conclusion*. A 60-day administration of tartrazine is accompanied by a change in the ultrastructure of the chief cells of the parathyroid glands of rats, and the administration of mexidol against this background makes it possible to reduce the severity of changes, both qualitative and quantitative, especially in the group using tartrazine at a dose of 750 mg/kg.

Keywords: parathyroid glands, chief cells, ultrastructure, tartrazine, mexidol

For citation: Luzin V.I., Morozov V.N. Effect of the 60-day introduction of tartrazine and mexidol on the ultrastructure of the rat's parathyroid gland chief cells. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):160–171. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-16

Введение

Околощитовидные железы, несмотря на свои незначительные размеры, играют важную роль в организме, поддерживая постоянство концентрации кальция в крови. Паратгормон, который синтезируется и секретируется главными клетками этих желез, воздействуя на рецепторы остеобластов, стимулирует высвобождение ими местных факторов, которые способствуют превращению преостеокластов в остеокласты. Последние обеспечивают резорбцию костной ткани и повышение уровня кальция в крови [1].

В научном сообществе остается открытым вопрос о безопасности применения такой пищевой добавки, как тартразин (Е102). Он является представителем группы азокрасителей, которые используются в фармацевтике, в пищевой промышленности для придания конечному продукту интенсивно желтого или оранжевого цвета, что улучшает презентабельность и покупательский спрос. Имеются данные о генотоксическом, гепато- и нефротокси-

ческом действии тартразина, его способности инициировать развитие аллергических реакций, изменение поведения и внимания у детей [2, 3].

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии длительного введения тартразина на морфологию желез внутренней секреции, регулирующих метаболизм кальция и фосфора. Установлен лишь факт его влияния на содержание кальция в крови в сторону уменьшения и в тканях в сторону увеличения [4, 5].

Возникающие морфологические изменения клеток требуют поиска путей коррекции, в том числе фармакологических. Мексидол является лекарственным средством, хорошо зарекомендовавшим себя в амбулаторно-клинической практике. Он оказывает мембранотропное, антиоксидантное, антигипоксантное влияния, способствуя восстановлению процессов в клетке, вызванных действием повреждающих факторов [6]. Учитывая тот факт, что один из механизмов повреждающего воздействия тартразина связан с индуцированием оксидативного стресса [7], выбор остановился именно на нем.

Цель исследования: изучение ультраструктуры главных клеток околощитовидных желез у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина и введения на этом фоне мексидола.

Материалы и методы

Тридцать белых половозрелых крыс-самцов массой 200–210 г были выбраны для достижения цели исследования. Распределение животных на группы показано в табл. 1.

Таблица 1

Группа	Воздействие
Контрольная группа (6 крыс)	Зондовое введение 1 мл физиологического раствора ежедневно, 60 сут
Группа Э1 (6 крыс)	Зондовое введение 1 мл раствора тартразина (из расчета 750 мг/кг) ежедневно, 60 сут
Группа Э2 (6 крыс)	Зондовое введение 1 мл раствора тартразина (из расчета 1500 мг/кг) ежедневно, 60 сут
Группа Э1+мексидол (6 крыс)	Зондовое введение 1 мл раствора тартразина (из расчета 750 мг/кг) ежедневно, 60 сут + внутримышечное введение 5 % раствора мексидола (из расчета 50 мг/кг)
Группа Э2+мексидол (6 крыс)	Условия эксперимента аналогичны группе Э1+мексидол, но доза тартразина удвоена до 1500 мг/кг

Производитель тартразина – компания Roha Dyechem Pvt Ltd, India, а мексидола – ООО Медицинский центр «Эллара», по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт»», Москва, РФ.

Во время эксперимента уход и обращение с лабораторными крысами осуществляли согласно правилам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных [8]. Протокол исследования был утвержден на заседании комиссии по биоэтике Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,

протокол № 2 от 25.03.2022. Животные выводились из исследования путем декапитации. Из организма крыс выделялась щитовидная железа, затем определяли и изолировали околощитовидные железы. Образцы фиксировали в 2,5 % растворе глютаральдегида и далее подвергали гистологической проводке и заливке в эпон-аралдит по стандартным требованиям для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие срезы (1–2 мкм) получали при помощи микротома УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» и изучали под электронным микроскопом ЕМ-125 после предварительного контрастирования в уранилацетате и цитрате свинца по методике E. Reynolds [9]. Для количественной оценки изменений ультраструктуры главных клеток околощитовидных желез при помощи компьютерной программы «Nis-Elements BR 4.60.00» (Nikon Corporation, Japan) проводили замеры наибольшего и наименьшего диаметров ядра, подсчитывали количество секреторных гранул на единицу площади цитоплазмы в базальной части клетки и их среднюю площадь, а также среднюю площадь митохондрий в цитоплазме. Объем ядра рассчитывали по формуле $V_{яд} = 4/3\pi ab^2$ [11]. Числовые данные обрабатывали методами вариационной статистики в лицензионных компьютерных программах MS Excel (Microsoft, USA) и Statistica 5.1 (StatSoft Inc., USA). Тип распределения данных проверяли с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий показателей в экспериментальных группах и контрольной определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента (достоверными считали отличия при вероятности ошибки менее 5 %).

Результаты и обсуждение

В контрольной группе главные клетки имели овальную или полигональную форму. Одна сторона каждой клетки прилегала к стенке капилляра. Ядро имело неправильную форму с инвагинациями ядерной мембраны, под которой в виде узкого ободка располагался гетерохроматин. В цитоплазме визуализировались короткие, уплощенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети, свободные рибосомы и комплекс Гольджи. На периферии цитоплазмы выявлялись секреторные гранулы – более мелкие темные и более крупные светлые, а также вакуольные тельца – светлые, неправильной формы. Полученные данные об ультраструктуре главных клеток в контрольной группе в целом соответствуют описанным H. Chen et al. (2013) и B. D. Srivastava et al. (2021) [10, 11].

В группе Э1 главные клетки имели вытянутую овальную или полигональную форму. Овальное ядро имело неровные контуры, гетерохроматин занимал большую часть кариоплазмы. В цитоплазме визуализировались неравномерно расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети, встречались единичные секреторные гранулы и липидные капли. Митохондрии имели овальную форму с размытыми контурами крист. Следует отметить, что интердигитации визуализировались не по всей поверхности клетки, поэтому между соседними клетками выявлялись участки с электронно-светлыми промежутками. Цитоплазма была богата включениями гликогена. При морфометрии установлено, что объем ядра главных клеток был меньше аналогичного параметра контрольной группы на 17,11 %, количество секре-

торных гранул на единицу площади цитоплазмы – на 10,32 %, средняя площадь секреторных гранул и митохондрий – на 13,98 и 11,10 % (здесь и далее при $p < 0,05$).

В группе Э2 главные клетки имели вытянутую овальную или полигональную форму. Ядро также имело неровные контуры, гетерохроматин занимал большую часть или практически всю кариоплазму. В цитоплазме визуализировались неравномерно расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети, некоторые были растянуты электронно-плотным содержимым, единичные секреторные гранулы, многочисленные включения гликогена. Митохондрии имели овальную форму с размытыми контурами крист. Следует отметить, что интердигитации встречались только на некоторых участках поверхности клетки, поэтому между соседними клетками выявлялись большой протяженностью участки с электронно-светлыми промежутками, которые ограничивали единичные десмосомы. В ряде случаев в поле зрения между клетками определялись единичные эритроциты, расположенные рядом с поврежденной стенкой капилляра. Эпителиоциты, контактирующие с ними, имели неоднородную электронно-плотную цитоплазму, расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети с содержимым умеренной плотности, выявлялись митохондрии с частично разрушенными кристами. Также встречались клетки с электронно-светлой цитоплазмой, в которой имелись диффузно расположенные скопления гликогена, жировые включения и митохондрии (рис. 1).

При количественной оценке изменений было выявлено, что объем ядра главных клеток уменьшался по сравнению с данными контрольной группы на 23,39 %, количество секреторных гранул на единицу площади цитоплазмы – на 21,47 %, средняя площадь секреторных гранул и митохондрий – на 23,48 и на 20,41 % (см. табл. 2).

В группе Э1+мексидол выявленные выше морфологические изменения главных клеток околощитовидных желез на электронограммах нивелируются. Так, эндокриноциты плотно взаимодействовали друг с другом благодаря многочисленным интердигитациям, имели полигональную форму, круглое ядро, в ряде случаев с ядрышком, расположенным в центре цитоплазмы с небольшими глыбками хроматина под кариолеммой и в кариоплазме. В цитоплазме шероховатая эндоплазматическая сеть имела уплощенные цистерны, митохондрии были овальной или вытянутой формы, содержали средней плотности матрикс; выявлялись секреторные гранулы разного размера, расположенные со стороны капилляров, встречалось умеренное количество включений гликогена.

В группе Э2+мексидол наблюдалась частичная коррекция ультрамикроскопических изменений главных клеток околощитовидных желез, вызванных введением тартразина. Клетки имели вытянутую форму, чаще с овальным ядром, хроматин хорошо визуализировался под кариолеммой и в кариоплазме, в цитоплазме выявлялись как уплощенные, так и неравномерно расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети, митохондрии, преимущественно овальной формы, и включения гликогена. Секреторные гранулы были немногочисленны, клетки плотно прилегали друг к другу с умеренным количеством интердигитаций (рис. 2).

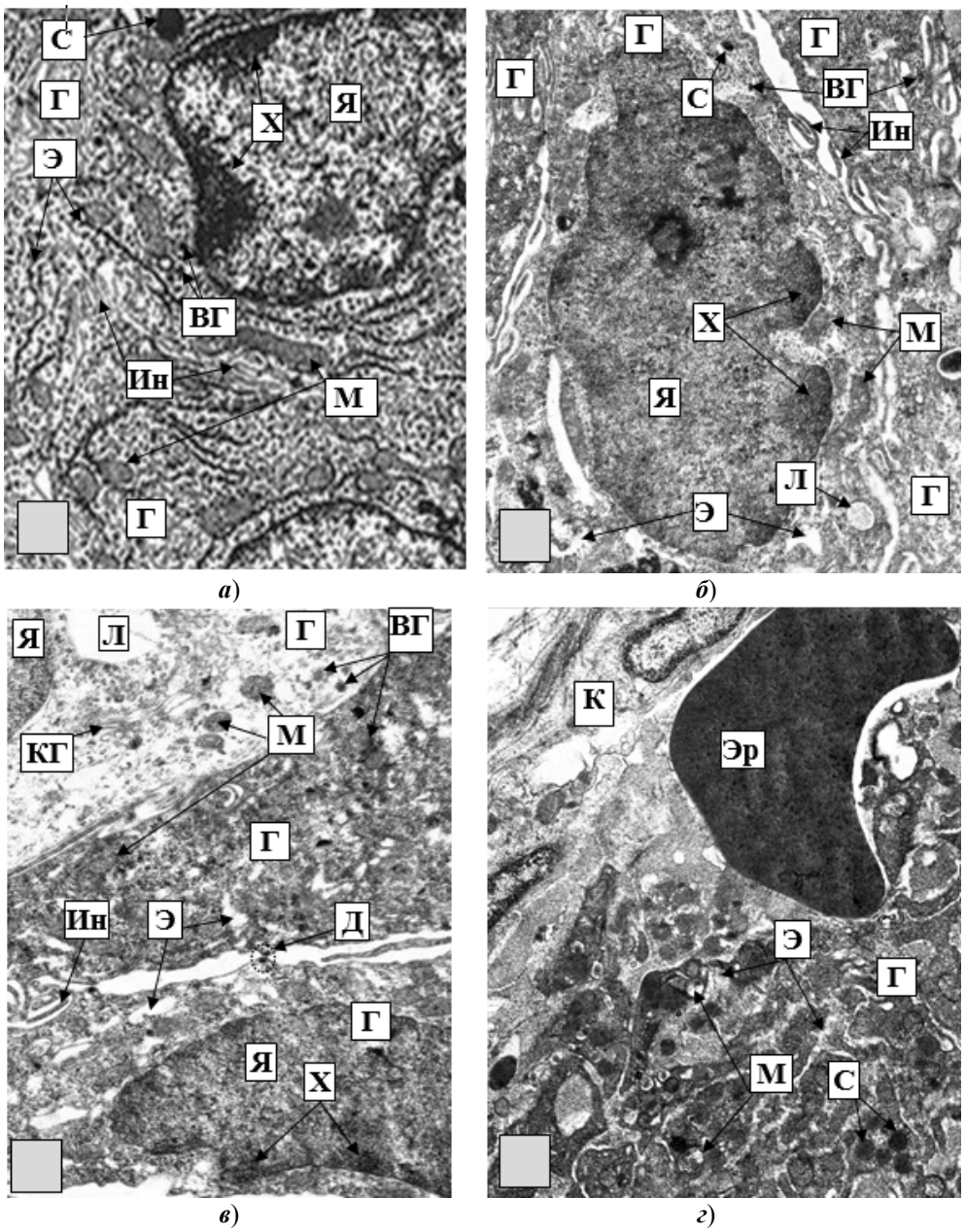


Рис. 1. Участки околощитовидных желез половозрелых крыс: ***а*** – контрольная группа; ***б*** – группа Э1; ***в***, ***г*** – группа Э2 (Г – главная клетка, Эр – эритроцит, Я – ядро, Х – гетерохроматин, Э – шероховатая эндоплазматическая сеть, Л – липидная капля, С – секреторные гранулы, М – митохондрии, КГ – комплекс Гольджи, ВГ – включения гликогена, Ин – интердигитации, Д – десмосома, К – капилляр), увеличение ×8000

Морфометрическое исследование показало, что в группах Э1+мексидол и Э2+мексидол значения объема ядер главных клеток были больше, чем в группах Э1 и Э2 на 10,60 и 9,67 % соответственно, количество секреторных гранул на единицу площади цитоплазмы и их средняя площадь – на 7,09 и

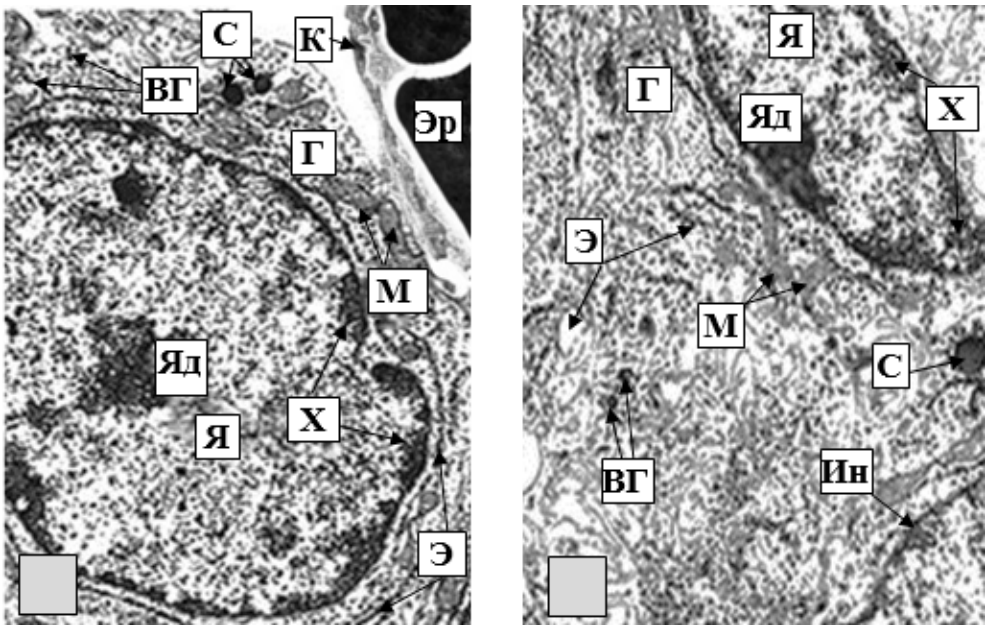
10,95 % в группе Э1+мексидол, а средняя площадь митохондрий в обоих группах – на 8,75 и 7,99 % соответственно (рис. 3).

Таблица 2

Показатели морфометрии главных клеток
околощитовидных желез на электронограммах

Группа	Объем ядра, мкм^3	Количество секреторных гранул, шт.	Средняя площадь секреторных гранул, мкм^2	Средняя площадь митохондрий, мкм^2
Контроль	81,43 ± 0,75	6,82 ± 0,11	0,55 ± 0,006	8,23 ± 0,10
Э1	67,49 ± 0,79*	6,11 ± 0,08*	0,47 ± 0,007*	7,32 ± 0,12*
Э2	62,38 ± 0,83*	5,35 ± 0,11*	0,42 ± 0,006*	6,55 ± 0,08*
Э1+мексидол	74,65 ± 0,79‣	6,55 ± 0,10‣	0,52 ± 0,015‣	7,96 ± 0,10‣
Э2+мексидол	68,41 ± 0,71‣	5,71 ± 0,09	0,45 ± 0,014	7,07 ± 0,09‣

Примечание. * – достоверное отличие групп Э1 и Э2 от контрольной группы; ‣ – достоверное отличие групп Э1+мексидол и Э2+мексидол от групп Э1 и Э2.



а) ***б***)

Рис. 2. Участки околощитовидных желез половозрелых крыс:
а – группа Э1+мексидол; ***б*** – группа Э2+мексидол
(Г – главная клетка, Эр – эритроцит, К – капилляр, Я – ядро, Яд – ядрышко,
Х – гетерохроматин, Э – шероховатая эндоплазматическая сеть,
С – секреторные гранулы, М – митохондрии, ВГ – включения гликогена,
Ин – интердигитации), увеличение ×8000

У экспериментальных крыс применение тартразина вызвало дозозависимые электронно-микроскопические изменения главных клеток околощитовидных желез (преобладание гетерохроматина над эухроматином в карио-

плазме, расширение цистерн шероховатой эндоплазматической сети (в ряде случаев мешкообразной формы), единичные секреторные гранулы и липидные капли, вытянутые или овальные митохондрии с размытыми контурами крист, немногочисленные или локально расположенные интердигитации, а также наличие при введении высоких доз тартразина эритроцитов в межклеточном пространстве и деструктивные изменения окружающих их главных клеток).

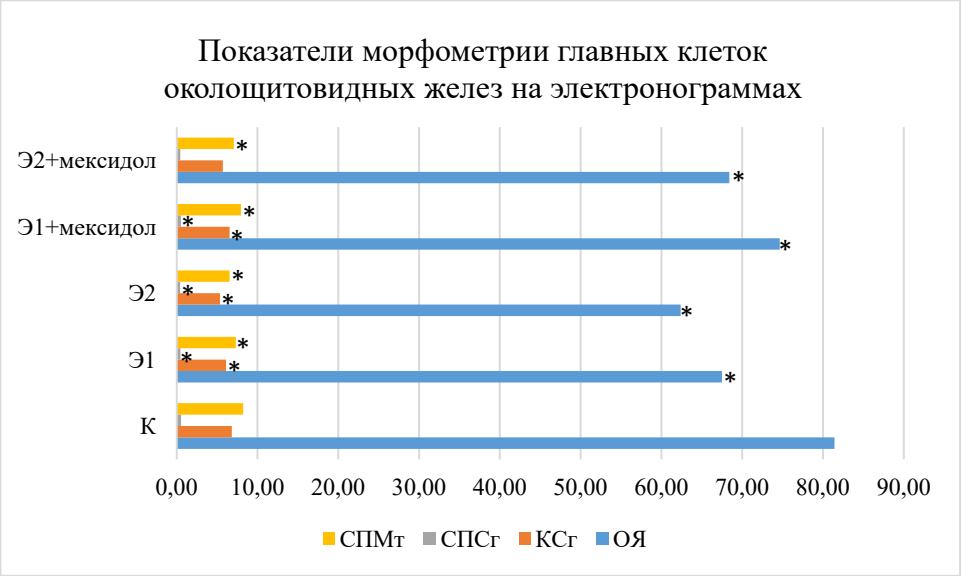


Рис. 3. Диаграмма изменений морфометрических показателей главных клеток околощитовидных желез на электронограммах (СПМт – средняя площадь митохондрий, СПСг – средняя площадь секреторных гранул, КСг – количество секреторных гранул на единицу площади цитоплазмы, ОЯ – объем ядра)

Согласно результатам исследования G. E. El-Desoky et al. [12] тартразин уменьшает активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, повышает уровень маркеров оксидативного стресса, что, по данным Cl. P. Gonsales-Hunt et al. [13], может являться причиной повреждения ДНК. Генотоксический эффект тартразина на эпителиальные клетки подтверждают исследования S. Shakoor et al. [14], впоследствии это воздействие может приводить к расстройствам биосинтеза белка. Н. Г. Мокрышева и др. [15] в своем обзоре отмечают, что гладкая плазмолемма, большое количество гликогена, капли жира, разное количество митохондрий, единичные секреторные гранулы выявляются в неактивных темных и светлых клетках околощитовидной железы. Также H. Chen et al. [16] в своих исследованиях подтверждают, что функциональная активность клетки прямо пропорционально влияет на количество интердигитаций на поверхности главных клеток околощитовидной железы [16]. Таким образом, вышеуказанное позволяет объяснить то, что ультрамикроскопические изменения эпителиальных клеток околощитовидной железы после употребления тартразина разной дозировки свидетельствуют об уменьшении функциональной активности главных клеток и связаны с непосредственным воздействием препарата на данные клетки.

В группе Э1+мексидол наблюдалась практически полная, а в группе Э2+мексидол частичная коррекция ультрамикроскопических изменений в главных клетках околощитовидных желез крыс. Это объясняется тем, что главные клетки имеют крупные или средние размеры с многочисленными или умеренно развитыми интердигитациями, овальное или круглое ядро с глыбками хроматина под кариолеммой или в кариоплазме, цитоплазма содержит уплощенные и неравномерно расширенные цистерны шероховатой эндоплазматической сети, умеренное или немногочисленное количество секреторных гранул разных размеров, занимающих околоядерную и/или базальную часть клетки. По данным А. В. Щулькина [17], мексидол способен снижать уровень малонового диальдегида, а также нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов (маркеров оксидативного стресса), увеличивать активность глутатионпероксидазы, а также способен проникать в матрикс митохондрий и связывать активные формы кислорода (антиоксидантный и антигипоксический эффекты). Вышеизложенные данные могут объяснить практически полное или частичное восстановление нормальной функциональной активности главных эпителиоцитов околощитовидной железы после введения мексидола путем нормализации биосинтеза белка, через уменьшение генотоксического эффекта и нивелирование оксидативного стресса, вызванного использованием тартразина в разной дозировке.

Заключение

У крыс, подвергавшихся 60-дневному воздействию тартразина в дозах 750 и 1500 мг/кг выявлены качественные и количественные изменения ультраструктуры главных клеток околощитовидных желез, имеющие прямую зависимость от вводимой дозы красителя. Они заключались в преобладании гетерохроматина в ядре, расширении цистерн гранулярной эндоплазматической сети, уменьшении содержания секреторных гранул в цитоплазме, нарушении морфологии крист митохондрий с элементами их деструкции, уменьшении объема ядра главных клеток, количества и средней площади секреторных гранул и митохондрий по сравнению с показателями контрольной группы.

Введение мексидола на этом фоне позволяет уменьшить выраженность вышеуказанных ультрамикроскопических изменений, особенно в группе с использованием тартразина в дозе 750 мг/кг.

Список литературы

1. Chen T., Wang Y., Hao Z. [et al.]. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism // Biochem Pharmacol. 2021. Vol. 192. P. 114669. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114669
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lympocytes of BALB/c Mus musculus // Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2021. Vol. 38 (4). P. 587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356
3. Amchova P., Kotolova H., Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants // Regul Toxicol Pharmacol. 2015. Vol. 73 (3). P. 914–922. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.09.026
4. Alioui L., Mehedi N., Youcef B. [et al.]. Tartrazine induced oxidative damage in mice liver and kidney // South Asian journal of Experimental Biology. 2017. Vol. 7 (6). P. 271–278. doi: 10.38150/sajeb.7(6).p271-278
5. Cemek M., Büyükokuroğlu M. E., Sertkaya F. [et al.]. Effects of Food Color Additives on Antioxidant Functions and Bioelement Contents of Liver, Kidney and Brain Tissues

in Rats // Journal of Food and Nutrition Research. 2014. Vol. 2 (10). P. 686–691. doi: 10.12691/jfnr-2-10-6
6. Voronina T. A., Ivanova E. A. Combined administration of mexidol with known medicines // Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova. 2019. Vol. 119 (4). P. 115–124. doi: 10.17116/jnevro2019119041115
7. Velioglu C., Erdemli M. E., Gul M. [et al.]. Protective effect of crocin on food azo dye tartrazine-induced hepatic damage by improving biochemical parameters and oxidative stress biomarkers in rats // General Physiology and Biophysics. 2019. Vol. 38 (1). P. 73–82. doi: 10.4149/gpb_2018039
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
9. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // Journal of cell biology. 1963. Vol. 17. P. 208–212.
10. Chen H., Senda T., Emura Sh. [et al.]. An update on the structure of the parathyroid gland // The Open Anatomy Journal. 2013. Vol. 5. P. 1–9. doi: 10.2174/1877609401305010001
11. Srivastava B. D., Srivastava M., Srivastav S. K. [et al.]. Ameliorative effects of jamun seed and orange peel extracts on microcystin LR induced alterations in calcitonin cells and parathyroid gland of rats // Microscopy Research and Technique. 2021. Vol. 84. P. 571–578. doi: 10.1002/jemt.23615
12. El-Desoky G. E., Wabaidur S. M., AlOthman Z. A. [et al.]. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 5801. doi: 10.3390/molecules25245801
13. Gonzalez-Hunt Cl. P., Wadhwa M., Sanders L. H. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes // Current Opinion in Toxicology. 2018. Vol. 7. P. 87–94. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.001
14. Shakoor S., Ali F., Ismail A. [et al.]. Toxicity of tartrazine, curcumin and other food colorants: possible mechanism of adverse effects // Online Journal of Veterinary Research. 2019. Vol. 23 (6). P. 466–508.
15. Мокрышева Н. Г. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // Эндокринная хирургия. 2018. Т. 12, № 4. С. 178–187. doi: 10.14341/serg10039
16. Chen H., Hayakawa D., Emura Sh. [et al.]. Effect of low calcium diet on the ultrastructure of the rat parathyroid gland // Okajimas Folia Anatomica Japonica. 2001. Vol. 78 (5). P. 153–160. doi: 10.2535/ofaj1936.78.5_153
17. Щулькин А. В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики // Фарматека. 2016. № s4-16. С. 65–71.

References

1. Chen T., Wang Y., Hao Z. et al. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114669. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114669
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lympocytes of BALB/c Mus musculus. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2021;38(4):587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356
3. Amchova P., Kotolova H., Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):914–922. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.09.026
4. Alioui L., Mehedi N., Youcef B. et al. Tartrazine induced oxidative damage in mice liver and kidney. *South Asian journal of Experimental Biology*. 2017;7(6):271–278. doi: 10.38150/sajeb.7(6).p271-278
5. Cemek M., Büyükokuroğlu M.E., Sertkaya F. et al. Effects of Food Color Additives on Antioxidant Functions and Bioelement Contents of Liver, Kidney and Brain Tissues in

Rats. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2014;2(10):686–691. doi: 10.12691/jfnr-2-10-6
6. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova*. 2019;119(4):115–124. doi: 10.17116/jnevro2019119041115
7. Velioglu C., Erdemli M.E., Gul M. et al. Protective effect of crocin on food azo dye tartrazine-induced hepatic damage by improving biochemical parameters and oxida-tive stress biomarkers in rats. *General Physiology and Biophysics*. 2019;38(1):73–82. doi: 10.4149/gpb_2018039
8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986*. Strasbourg, 1986:52.
9. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *Journal of cell biology*. 1963;17:208–212.
10. Chen H., Senda T., Emura Sh. et al. An update on the structure of the parathyroid gland. *The Open Anatomy Journal*. 2013;5:1–9. doi: 10.2174/1877609401305010001
11. Srivastava B.D., Srivastava M., Srivastav S.K. et al. Ameliorative effects of jamun seed and orange peel extracts on microcystin LR induced alterations in calcitonin cells and parathyroid gland of rats. *Microscopy Research and Technique*. 2021;84:571–578. doi: 10.1002/jemt.23615
12. El-Desoky G.E., Wabaidur S.M., AlOthman Z.A. et al. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats. *Molecules*. 2020;25:5801. doi: 10.3390/molecules25245801
13. Gonzalez-Hunt Cl.P., Wadhwa M., Sanders L.H. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. *Current Opinion in Toxicology*. 2018;7:87–94. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.001
14. Shakoor S., Ali F., Ismail A. et al. Toxicity of tartrazine, curcumin and other food colorants: possible mechanism of adverse effects. *Online Journal of Veterinary Research*. 2019;23(6):466–508.
15. Mokrysheva N.G. Parathyroid gland: normal development, anatomical and histological structure. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine surgery*. 2018;12(4):178–187. (In Russ.). doi: 10.14341/serg10039
16. Chen H., Hayakawa D., Emura Sh. et al. Effect of low calcium diet on the ultrastructure of the rat parathyroid gland. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. 2001;78(5):153–160. doi: 10.2535/ofaj1936.78.5_153
17. Shchul'kin A.V. Mexidol: modern aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka = Pharmacate*. 2016;(s4-16):65–71. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Владислав Игоревич Лузин
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (Россия, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г)

E-mail: vladyslav_luzin@mail.ru

Vladyslav I. Luzin
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of human anatomy, operative surgery and topographical anatomy, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g 50-letiya Oborony Luganska block, Lugansk, Russia)

Виталий Николаевич Морозов
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры анатомии
и гистологии человека, Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет
(Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85)

Vitaliy N. Morozov
Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of human anatomy
and histology, Belgorod
State National Research University
(85 Pobedy street, Belgorod, Russia)

E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 09.01.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.03.2023

Принята к публикации / Accepted 11.05.2023

П А Т О Л О Г И Ч Е С К А Я А Н А Т О М И Я

M O R B I D A N A T O M Y

УДК 618.14 006.36
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы)

Н. С. Аверкин[1], М. Г. Федорова[2], Ж. С. Вишнякова[3], О. П. Евсеева[4], Т. В. Пряженцева[5]

[1,2,3,4,5]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]averkin.n@list.ru, [2]fedorovamerry@gmail.com, [3]zhanna_2000@mail.ru, [4]kmismsko@mail.ru, [5]t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Аннотация. Миома матки – доброкачественная опухоль, состоит из гладкомышечных клеток с переменным количеством волокнистой стромы. Это наиболее распространенная опухоль (встречается у 25 % женщин репродуктивного возраста). В обзоре представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и морфологии миомы матки. Выявлены ранее неизвестные факторы и механизмы, обусловливающие развитие миомы матки. Систематизированы морфологические формы мином матки, детально описана их структурная характеристика. Собраны актуальные обобщенные данные о миоме матки. Обсуждается роль внеклеточного матрикса в развитии опухоли. Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики. В том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. Такой подход может помочь в улучшении исходов и качества жизни пациенток. К настоящему времени известно несколько этиопатогенетических факторов лейомиомы матки, к ним относятся: гормональные особенности, генетическая восприимчивость, хромосомные аномалии и точечные мутации. Разнообразие морфологических и гистологических вариантов лейомиомы матки велико, для каждого из них характерны свои особенности. Внеклеточный матрикс можно рассматривать как терапевтическую мишень для современных и будущих методов лечения.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, фибромиома, опухоль, онкоморфология

Для цитирования: Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Евсеева О. П., Пряженцева Т. В. Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 172–187. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review)

N.S. Averkin[1], M.G. Fedorova[2], Zh.S. Vishnyakova[3], O.P. Evseeva[4], T.V. Pryazhentseva[5]

© Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Евсеева О. П., Пряженцева Т. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

[1,2,3,4,5]Penza State University, Penza, Russia
[1]averkin.n@list.ru, [2]fedorovamerry@gmail.com, [3]zhanna_2000@mail.ru,
[4]kmismsko@mail.ru, [5]t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Abstract. Uterine leiomyoma is a benign tumor, consisting of smooth muscle cells with a variable amount of fibrous stroma. This is the most common tumor (found in 25% of women of reproductive age). This article presents current data on the etiology, pathogenesis and morphology of uterine leiomyoma. Previously unknown factors and mechanisms that cause the development of uterine fibroids have been identified. Morphological forms of uterine fibroids are systematized, their structural characteristics are described in detail. Up-to-date generalized data on uterine fibroids have been collected. The role of extracellular matrix in tumor development is discussed. Previously, it was believed that antitumor therapy should reduce the proliferation of smooth myocytes. However, in the treatment of a tumor, it is important to take into account all its morphological characteristics. Including connective tissue, which may become a new therapeutic target. This approach can help to improve the outcomes and quality of life of patients. To date, several etiopathogenetic factors of uterine leiomyoma are known, including: hormonal features, genetic susceptibility, chromosomal abnormalities and point mutations. The variety of morphological and histological variants of uterine leiomyoma is great, each of them has its own characteristics. The extracellular matrix can be considered as a therapeutic target for current and future treatment methods.

Keywords*:* review, morphology, extracellular matrix, tumor, leiomyoma

For citation: Averkin N.S., Fedorova M.G., Vishnyakova Zh.S., Evseeva O.P., Pryazhentseva T.V. Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):172–187. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Введение

Лейомиома матки – это доброкачественное новообразование, состоящее из гладких мышечных клеток с переменным количеством волокнистой стромы и являющееся наиболее распространенной мезенхимальной опухолью матки [1]. Эти новообразования встречаются примерно у 25 % женщин репродуктивного возраста и особенно распространены среди африканского населения [2]. Сообщалось о широких диапазонах как заболеваемости от 217 до 3745 случаев на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста, так и распространенности (4,5–68,6 %), при этом негроидная раса была единственным фактором, который увеличивал риск лейомиомы матки в два-три раза [3].

Данные опухоли матки довольно часто обнаруживаются на ранних сроках беременности и в большинстве случаев не влияют на ее исход. Тем не менее иногда они могут привести к акушерским осложнениям. В некоторых исследованиях было выяснено, что лейомиомы матки имеют тенденцию к значительному росту в течение первого триместра беременности и ослабевают к концу беременности [4].

Этиопатогенетические факторы развития лейомиомы матки

Несмотря на то, что многое из патогенеза миом матки остается недостаточно изученным [5], в настоящем обзоре мы сделали попытку обобщить все известные на сегодня этиологические факторы и их роль в возникновении опухоли.

1. Гормональный статус

Эстрадиол и прогестерон – их уровень, вариабельность и продолжительность действия на организм считаются наиболее важным фактором риска развития лейомиомы. Так, исследования последних лет выявили связь развития данной опухоли матки с ранним менархе и поздней менопаузой [6]. Известно также, что лейомиомы матки, выявленные до беременности, могут уменьшаться в объеме после родов. Помимо гормонов, данный феномен может быть обусловлен апоптозом опухолевых клеток, вызванным ишемией во время родов и/или послеродовым ремоделированием стенки матки [7]. Кроме того, предполагается, что гормональная активность может изменять свойства самой опухоли. Считается, что эстроген повышает чувствительность лейомиомы к прогестерону, индуцируя тем самым аномальную продукцию внеклеточного матрикса опухоли (ВКМ) [8].

2. Генетическая восприимчивость

Исследования последних лет показали, что заболеваемость лейомиомами выше среди женщин первой степени родства, чем среди женщин без родственных связей [9]. Одними из наиболее значимых примеров семейной лейомиомы матки являются наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточная карцинома – аутосомно-доминантный опухолевый синдром, характеризующийся лейомиомами кожи, матки и опухолями почек [10]. Это состояние вызывается мутациями зародышевой линии в гене фумаратгидратазы, который кодирует фермент цикла трикарбоновых кислот, играющий роль опухолевого супрессора [11]. При почечно-клеточной карциноме двуаллельная инактивация гена фумаратгидратазы вызывает недостаточное окислительное фосфорилирование, что может производить высокие уровни аденозинтрифосфата, необходимые для быстрой пролиферации опухолевых клеток.

3. Хромосомные аномалии

Аберрации обнаруживаются в разных хромосомах, в первую очередь в хромосомах 7, 12, 14 и 15. Как правило, размер опухоли увеличивается при цитогенетически аномальных миомах, в то время как делеции в определенных регионах, например в хромосоме 1p, могут быть связаны с гистопатологическими вариантами лейомиомы матки и прогнозом [12].

4. Точечные мутации

Одними из наиболее важных генов, подверженных соматическим мутациям, являются MED12 и FH, которые мутируют в 70 % случаев лейомиом матки. В частности, при данной патологии мутации MED12 часто встречаются в кодоне 44 экзона 2 и реже в экзоне 1, обычно при отсутствии каких-либо других повторяющихся мутаций. Этот факт указывает на то, что одних только изменений MED12 может быть достаточно, чтобы вызвать развитие опухоли [12]. Представлены данные о том, что один из сигнальных путей – Wnt/β-катенин – имеет большое значение в генезе лейомиомы. Помимо того, что путь Wnt/β-катенин опосредует роль мутаций MED12, он играет и паракринную роль: лечение эстрогеном или прогестероном приводит к увеличению экспрессии Wnt11 и Wnt16. Это, в свою очередь, вызывает пролиферацию стволовых клеток опухоли и ее дальнейший рост. Сигнализация Wnt/β-катенин также тесно вовлечена в регуляцию ВКМ в лейомиоме. Ингибирование пути Wnt с помощью β-катенина подавляет пролиферацию клеток лейомиомы. Зная эти молекулярные аспекты, можно предложить новые варианты лечения таких опухолей у женщин без гистерэктомии [13].

5. Эпигенетические факторы

Метилирование ДНК влияет на ключевые гены эмбрионального развития, к ним относятся: FOXO1, TERT и WNT4 [14]. Указанные гены связаны с гиперметилированием генов – супрессоров опухолей и/или гипометилированием онкогенов, что способствует онкогенезу [15]. В частности, лейомиома матки связана с изменениями метилирования ДНК, повышенной экспрессией мРНК, рецептора эстрогена 1 и ДНК-метилтрансферазы в образцах опухолей по сравнению с нормальным миометрием [16].

6. Клеточное происхождение

Стволовые клетки могут быть выделены из тканей миометрия и лейомиомы [17]. Они имеют небольшую связь с рецепторами половых стероидных гормонов, достаточную, однако, для развития опухолевого роста. Воздействие ксеноэстрогенов, нарушающих работу эндокринной системы, в раннем возрасте может изменить характеристики клеток-предшественников, в результате чего последние могут трансформироваться в опухолевые [18]. Более того, клетки-предшественники лейомиомы матки несут мутации MED12, что указывает на возможность трансформации миометриальной стволовой клетки с последующим активированием в ней опухолевого роста [19]. В литературе приводятся сведения и о мутациях в клетках миометрия, оказывающих влияние на экспрессию гена HMGA2, что приводит к образованию лейомиомоподобной ткани в моделях ксенотрансплантатов [20, 21].

Морфологическое разнообразие лейомиомы

Лейомиомы могут быть единичными или множественными. Они, как правило, имеют сферическую форму и твердую консистенцию. Поверхность среза может быть различной по цвету – от белого до коричневого, и иметь трабекулярную текстуру. Опухоли выбухают над окружающим миометрием, от которого они достаточно легко отделяются.

По локализации миоматозных узлов выделяют следующие виды лейомиомы матки: подслизистая (субмукозная); межмышечная (интрамуральная, интерстициальная); подбрюшинная (субсерозная); межсвязочная (интралигаментарная); шеечная (цервикальная); паразитарная.

Интрамуральные лейомиомы дна и тела матки являются самыми распространенными и встречаются в 95 % случаев лейомиом матки. Подслизистые лейомиомы встречаются реже. Они деформируют вышележащий эндометрий, и, по мере увеличения, могут выбухать в полость эндометрия, вызывая кровотечение. В редких случаях они становятся педункулированными – у них развивается ножка – тонкая основа, которая поддерживает опухоль и пролабирует в шейку матки, а иногда и во влагалище – в таком случае принято говорить о «рождающемся узле лейомиомы». Субсерозные лейомиомы могут стать педункулированными, а при перекручивании ножки и последующем некрозе они теряют связь с маткой. Субмукозные лейомиомы часто изъязвляются и кровоточат. Кровоизлияния и некроз наблюдаются в опухолях крупного размера у некоторых беременных женщин и женщин, которые проходят терапию высокими дозами прогестинов. Темно-красные участки на поверхности новообразования свидетельствуют о кровоизлиянии, а резко демаркированные желтые участки отражают некротический процесс. Поврежденная гладкая мускулатура со временем заменяется твердой белой или по-

лупрозрачной коллагеновой тканью. В некоторых случаях может происходить кистозная дегенерация или же интенсивная кальцификация лейомиомы [22, 23].

Очень редко некоторые из миом имеют способность прикрепляться к другим органам малого таза – такие лейомиомы называются паразитарными. Известно, что фрагментация миоматозных узлов с помощью морцеллятора может потенцировать образование паразитарной миомы (морцелломы) в результате перитонеального обсеменения тканями опухоли. По литературным данным, частота обнаружения морцеллом варьирует от 0,2 до 1,25 % [24].

Опухолевые клетки могут появляться в различных слоях матки: в подсерозном, в подслизистом и в интрамуральном [25]. Чаще всего они возникают на границе эндометрия и миометрия – в пограничной зоне. Ткань лейомиомы матки слабо васкуляризирована, содержит разнонаправленные пучки гладкомышечных клеток (ГМК) веретенообразной формы (фузиформные) и строму, образованную коллагеном, фибронектином, ламинином и протеогликанами [26].

Фузиформные клетки имеют нечеткие границы и обильную, часто фибриллярную, эозинофильно окрашенную цитоплазму. В клеточных лейомиомах фасцикулярного типа цитоплазма ГМК может быть скудная, с рыхлым расположением клеток. Ядра ГМК обычно удлиненные, имеют тупые или конические концы, содержат мелкодисперсный хроматин и маленькие нуклеолы. Митотические фигуры в типичных случаях нехарактерны.

Для миом матки характерно развитие дегенеративных изменений, в том числе гиалиновый фиброз стромы, отек; в отдельных случаях ГМК могут подвергаться гидропической дистрофии [26–28]. У беременных или у женщин, принимающих прогестины, часто отмечаются: кровоизлияние, некрозы, миксоидные изменения, гиперклеточные очаги и клеточная гипертрофия. Вблизи областей некроза возможна повышенная митотическая активность ГМК [22].

В отдельных случаях можно выявить интердигитацию ГМК опухоли в окружающий миометрий, что морфологически имитирует злокачественную опухоль.

Гистологические подтипы миом матки

Клеточная лейомиома составляет менее 5 % лейомиом, и по определению их клеточность «значительно» выше по сравнению с окружающим миометрием [29–31]. Единичные случаи гиперклеточности могут навести на мысль о диагнозе лейомиосаркомы, но в клеточных лейомиомах отсутствует некроз опухолевых клеток и умеренная/тяжелая атипия, а митотические фигуры встречаются нечасто. Клеточную лейомиому, состоящую из мелких клеток со скудной цитоплазмой, также нужно дифференцировать от стромальной опухоли эндометрия. Эта проблема становится особенно острой при так называемой высококлеточной лейомиоме.

Миксоидная лейомиома. Это мягкая тонкостенная доброкачественная гладкомышечная опухоль, в которой обильный аморфный миксоидный материал находится между опухолевыми клетками. Края опухоли имеют очер-

ченные границы, и ни клеточной атипии, ни митотических фигур не отмечается [32].

Атипичная лейомиома. Это клеточное новообразование демонстрирует ядерный плеоморфизм, но не имеет митотических фигур или некроза опухолевых клеток.

Липолейомиома: большое количество рассеянных адипоцитов в типичной лейомиоме [33].

Кроме перечисленных гистологических вариантов, выделяют также митотически активные и геморрагические клеточные лейомиомы.

Первые встречаются чаще всего у женщин в пременопаузальном периоде. Они имеют типичные макроскопические и гистологические признаки лейомиомы, но обычно имеют 5 или более митотических фигур на 10 полей зрения. Иногда эти гладкомышечные опухоли содержат >15 митотических фигур на 10 полей высокой мощности, в этом случае можно использовать термин «митотически активная лейомиома». Этот диагноз не должен выставляться для новообразований, которые проявляют умеренную или тяжелую ядерную атипию, содержат аномальные митотические фигуры или демонстрируют зоны коагуляционного некроза опухолевых клеток [28].

Геморрагическая клеточная или «апоплексическая» лейомиома – это форма клеточной лейомиомы, которая встречается в основном у женщин, принимающих оральные контрацептивы, беременных или находящихся в послеродовом периоде [30]. Макроскопическое исследование выявляет множественные звездчатые геморрагические очаги. Коагуляционный некроз опухолевых клеток обычно отсутствует. Присутствуют нормальные митотические фигуры и обычно они ограничены узкой зоной грануляционной ткани по отношению к участкам кровоизлияния.

В ряде случаев могут наблюдаться необычные клинические, макроскопические и/или гистологические признаки роста лейомиомы матки:

1. Диффузный лейомиоматоз является необычным состоянием, при котором многочисленные мелкие гладкомышечные узелки приводят к симметричному, иногда значительному, увеличению матки [33]. Размеры гиперпластических гладкомышечных узелков варьируют от нескольких миллиметров до 3 см в диаметре. Они состоят из однородных, светлых, веретенообразных гладкомышечных клеток. Клиническое течение может осложняться кровотечением, но опухоль является доброкачественной.

2. Диссектирующая (рассекающая) лейомиома относится к доброкачественной пролиферации гладкой мускулатуры опухоли с внедрением в окружающий миометрий и, иногда, в широкую связку матки, яичники и таз. Из-за выраженного отека опухоль может напоминать плацентаную ткань. Такой вариант принято называть котиледоноидной рассекающей лейомиомой [34, 35].

3. Внутривенный лейомиоматоз – редкая опухоль, представляет собой сложное, чаще узелковое разрастание миометрия с внутрисосудистым ростом внутри маточных вен или других тазовых вен. Описаны случаи прорастания опухоли в нижнюю полую вену и даже правые отделы сердца. Гистология внутривенного лейомиоматоза очень вариабельна. Некоторые ее варианты схожи с лейомиомой, часто имеют значительные поля фиброза и гиалинизации [36].

Роль внеклеточного матрикса в эволюции лейомиомы матки

Точные молекулярные и клеточные изменения, которые приводят к развитию и росту лейомиомы матки, недостаточно изучены. Однако ее отличительной особенностью является чрезмерное накопление компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген, фибронектин, ламинины и протеогликаны [37]. Высокие уровни белков ВКМ в лейомиоме матки способствуют механотрансдукции – процессу, при котором повышенная жесткость ткани приводит к двунаправленной передаче сигналов через интегрины и нижестоящие медиаторы, включая Rho / p38 MAPK / ERK [38].

Фиброз возникает в результате воспаления при наличии или отсутствии генетических изменений. Факторы роста, цитокины и стероидные гормоны продуцируются в месте повреждения и способствуют активации фибробластов с последующей дифференцировкой в миофибробласты. Они, в свою очередь, синтезируют компоненты ВКМ, а затем погибают путем апоптоза. Во время хронического воспаления миофибробласты приобретают устойчивость к апоптозу и продуцируют чрезмерное количество компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзной трансформации [39].

Лейомиома матки экспрессирует ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), которые играют ключевую роль в ремоделировании ВКМ. Ремоделирование ВКМ – важный процесс для заживления ран, гомеостаза, а также фиброза. Он регулируется совместным действием ММП и ТИМП. ММП представляют собой класс цинк-зависимых эндопептидаз, которые ответственны за деградацию ВКМ, в то время как ТИМП действуют как физиологические регуляторы ММП. Кроме того, ряд исследований показывает, что накопление и функция ВКМ регулируются факторами роста, цитокинами [40] и стероидными гормонами. ВКМ связывает и изолирует факторы роста, чтобы способствовать их стабильности, а также ограничивать их активность.

В одном из исследований [41] были выявлены положительные по α-актину мышц и десмин-отрицательные клетки, а также большое количество коллагена в ткани лейомиомы, что указывает на присутствие миофибробластов и их роль в построении ВКМ. Развитие фиброзной ткани придает жесткость лейомиоме. Считается, что именно фибромиомы могут стать причиной аномального кровотечения и болей или давления в области таза. Следовательно, ингибирование синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и связанного с ним фиброза может быть вариантом лечения этих опухолей. Предполагается, что факторы роста, включая трансформирующий фактор роста (ТФР-β) и активин-А, являются ключевыми факторами в управлении дифференцировкой миофибробластов в процессе фиброза [42].

Как было сказано выше, в ВКМ лейомиомы матки накапливаются такие компоненты, как коллаген, фибронектин, протеогликаны, а также фибулины. Имеются данные о сверхпродукции коллагенов I, III, IV типов в ткани лейомиомы по сравнению с окружающим нормальным миометрием [43].

Фибронектин – секретируемый гликопротеин ВКМ, который содержится в клетках лейомиомы в большем количестве, чем в нормальном миометрии. Он участвует в прикреплении клеток к различным компонентам ВКМ (таким как коллаген, фибрин и гепарин) посредством взаимодействия со спе-

цифическими мембранными рецепторами (интегрины). Фибронектин принимает участие в миграции, адгезии, росте и дифференцировке клеток, а также в фиброзе, инвазии опухоли и ее метастазировании [41].

Фибулины – это кальций-связывающие белки, которые связываются с базальными мембранами и эластичными волокнами в ВКМ. Они могут взаимодействовать с фибронектином, ламининами, протеогликанами, тропоэластином и играть важную роль в морфологии, росте, адгезии и подвижности клеток. Один из подтипов – фибулин-3 – кодируется геном EFEMP1. В некоторых исследованиях была продемонстрирована сниженная экспрессия гена EFEMP1 и фибулина-3 в лейомиоме по сравнению с нормальными клетками и тканями миометрия [44]. А так как фибулин-3 является антагонистом ангиогенеза [45, 46], то и подавление экспрессии гена EFEMP1 и связанная с этим потеря белка фибулина-3 могут привести к усилению ангиогенеза опухоли, ее васкуляризации и росту.

Содержание хондроитинсульфата и дерматансульфата увеличено в ткани опухоли по сравнению с нормальным миометрием. Версикан – это большой протеогликан хондроитинсульфата, который играет важную роль в миграции клеток, адгезии, пролиферации, гомеостазе тканей и воспалении [47–50]. В частности, было обнаружено, что один из вариантов версикана (а именно V0) резко повышен при лейомиоме. Кроме того, имеются сведения о более высоком содержании версикана не только при лейомиоме матки, но и келоидных рубцах по сравнению со здоровыми тканями, таким образом, можно предположить молекулярную связь в составе ВКМ между этими двумя фиброзными заболеваниями. К тому же литературные данные свидетельствуют о том, что лейомиома матки содержит меньше декорина, чем нормальная ткань миометрия [51, 52]. Это важно, так как декорин может действовать как антагонист передачи сигналов ТФР-β, что может вызвать повышенную активацию передачи сигналов ТФР-β, а это имеет большое значение для развития фиброза.

Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики. В том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. К настоящему времени применяется лечение такими препаратами, как лейпролида ацетат, цитрореликс ацетат, азоприснил, миферистон и ралоксифен. Механизм действия имеющихся препаратов связан с их гормональным влиянием. Несколько клинических исследований [52, 53] показали, что мифепристон может уменьшить объем матки и лейомиомы, а также облегчить гиперменорею, менструальную кровопотерю, боль или давление в области таза и анемию, вызванные опухолью. Кроме того, разрабатываются и новые способы воздействия на соединительную ткань опухоли: 2-Метоксиэстрадиол в настоящее время оценивается на продолжающихся продвинутых этапах клинических испытаний у пациентов с различными, в том числе и злокачественными, опухолями (отменяет индуцированную TGF-β3 экспрессию коллагена типов I и III, PAI-1, CTGF и α-SMA в иммортализованных гладкомышечных клетках лейомиомы матки человека по сравнению с необработанным контролем); лиарозол; полностью транс-ретиноевая кислота; целекоксиб; витамин D и другие исследовательские соединения.

Заключение

К настоящему времени известно несколько этиопатогенетических факторов лейомиомы матки, к ним относятся: гормональные особенности, генетическая восприимчивость, хромосомные аномалии и точечные мутации. Разнообразие морфологических и гистологических вариантов лейомиомы матки велико, для каждого из них характерны свои особенности. Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики, в том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. В настоящее время терапевтический подход, воздействующий на внеклеточный матрикс, уже начал использоваться, но исследования в этой области еще продолжаются.

Список литературы

1. Schoolmeester J. K., Erickson L. A. Uterine Leiomyoma // Mayo Clinic Proceedings. 2019. Vol. 94 (10). P. 2150–2151. doi: 10.1016/j.mayocp. 2019.08.019
2. Farooq S., Leong Y., Knipe H. [et al.]. Uterine leiomyoma // Radiopaedia.org. 2010. doi: 10.53347/rID-10915
3. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology BJOG. 2017. Vol. 124. P. 1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
4. Chill H. H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy // BMC Women's Health. 2019. Vol. 19 (1). P. 1–5. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
5. Berta D. G., Kuisma H. [et al.]. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma // Nature. 2021. Vol. 596 (7872). P. 398–403. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1
6. Velez Edwards D. R., Baird D. D., Hartmann K. E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment // American Journal of Epidemiology. 2013. Vol. 178. P. 426–433. doi: 10.1093/aje/kws585
7. Laughlin S. K., Herring A. H., Savitz D. A., Olshan A. F., Fielding J. R., Hartmann K. E., Baird D. D. Pregnancy-related fibroid reduction // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 94. P. 2421–2423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035
8. Zhang L., Feng Q., Wang Z., Liu P., Cui S. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism // Bioscience Reports. 2019. Vol. 39. P. 1–11. doi: 10.1042/BSR20190094
9. Van Voorhis B. J., Romitti P. A., Jones M. P. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study // The Journal of Reproductive Medicine. 2002. Vol. 47. P. 663–669.
10. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research // Journal Pre-proof. 2020. Vol. 61. P. 158–166. doi: 10.1016/j.semcancer. 2019.10.016
11. Tomlinson I. P., Alam N. A., Rowan A. J., Barclay E., Jaeger E. E., Kelsell D., Leigh I., Gorman P., Lamlum H., Rahman S. [et al.]. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer // Nat. Genet. 2002. Vol. 30. P. 406–410. doi: 10.1038/ng849
12. Hodge J. C., Pearce K. E., Clayton A. C., Taran F. A., Stewart E. A. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 210 (6). P. 572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.011

13. El Sabeh M., Saha S. K., Afrin S. [et al.]. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities // Molecular and Cellular Biochemistry. 2021. Vol. 476 (9). P. 3513–3536. doi: 10.1007/s11010-021-04174-6
14. Srivastava S., Kulshreshtha R. Insights into the regulatory role and clinical relevance of mediator subunit, MED12, in human diseases // Journal of Cellular Physiology. 2021. Vol. 236. P. 3163–3177. doi: 10.1002/jcp.30099
15. Välimäki N., Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R., Sarvilinna N., Heinonen H. R., Tolvanen J., Bramante S. [et al.]. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability // Elife. 2018. Vol. 7. doi: 10.7554/eLife.37110
16. Miozzo M., Vaira V., Sirchia S. M. Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment // Future Oncology. 2015. Vol. 11. P. 333–348. doi: 10.2217/fon.14.237
17. Styer A. K., Rueda B. R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2016. Vol. 34. P. 3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018
18. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Faus A., Ferro J., Pellicer A., Simon C. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells // Fertility and Sterility. 2012. Vol. 98. P. 741–751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.044
19. Mas A., Stone L., O'Connor P. M., Yang Q., Kleven D., Simon C., Walker C. L., Al-Hendy A. Developmental Exposure to Endocrine Disruptors Expands Murine Myometrial Stem Cell Compartment as a Prerequisite to Leiomyoma Tumorigenesis // Stem Cells. 2017. Vol. 35. P. 666–678. doi: 10.1002/stem.2519
20. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simon C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation // Fertility and Sterility. 2014. Vol. 102. P. 613–620. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.051
21. Mas A., Cervelló I., Fernández-Álvarez A., Faus A., Díaz A., Burgués O., Casado M., Simón C. Overexpression of the truncated form of High Mobility Group A proteins (HMGA2) in human myometrial cells induces leiomyoma-like tissue formation // Molecular Human Reproduction. 2015. Vol. 21. P. 330–338. doi: 10.1093/molehr/gau114
22. Myers E., Stewart E., Al-Hendy A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need // Seminars in Reproductive Medicine. 2017. Vol. 35 (06) P. 473–480. doi: 10.1055/s-0037-1607264
23. The WHO Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs // Editorial and Consensus Conferences (January 12–16 and March 16–20). Lyon, France, 2002.
24. Хашукоева А. З., Доброхотова Ю. Э., Хлынова С. А., Маркова Э. А., Сухова Т. Н., Мясоутова А. И. Паразитарная миома забрюшинной локализации // Акушерство и гинекология. 2020. № 7. С. 170–174. doi: 10.18565/aig.2020.7.170-174
25. Marsh E. E., Bulun S. E. Steroid hormones and leiomyomas // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2006. Vol. 33. P. 59–67. doi: 10.1016/j.ogc.2005.12.001
26. Wise L. A., Palmer J. R., Harlow B. L., Spiegelman D., Stewart E. A., Adams-Campbell L. L., Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: A prospective study // American Journal of Epidemiology. 2004. Vol. 159. P. 113–123. doi: 10.1093/aje/kwh016
27. Clement P. B., Young R. H., Scully R. E. Diffuse, perinodular, and other patterns of hydropic degeneration within and adjacent to uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis // The American Journal of Surgical Pathology. 1992. Vol. 16. P. 26–32.
28. Bell S. W., Kempson R. L., Hendrickson M. R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases // The American Journal of Surgical Pathology. 1994. Vol. 18. P. 535–558.

29. Oliva E., Young R. H., Clement P. B., Bhan A. K., Scully R. E. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors // The American Journal of Surgical Pathology. 1995. Vol. 19. P. 757–768.
30. Norris H. J., Hilliard G. D., Irey N. S. Hemorrhagic cellular leiomyomas ("Apoplectic leiomyoma") of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives // International Journal of Gynecological Pathology. 1988. Vol. 7. P. 212–224.
31. Prayson R. A., Goldblum J. R., Hart W. R. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients // The American Journal of Surgical Pathology. 1997. Vol. 21. P. 383–391.
32. Atkins K., Bell S., Kempson R., Hendrickson M. Myxoid smooth muscle tumors of the uterus // Modern Pathology. 2001. Vol. 14. P. 132A.
33. Clement P. B., Young R. H. Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a report of four cases // International journal of gynecological pathology. 1987. Vol. 6. P. 322–330.
34. Rocha A. C., Oliveira M., Luís P., Nogueira M. Cotyledonoid Dissecting Leiomyoma of the Uterus: An Unexpected Diagnosis After Delivery // Acta Médica Portuguesa. 2018. Vol. 31 (4). P. 223–227. doi: 10.20344/amp.8707
35. Jamal I., Gupta R. K., Sinha R. K., Bhadani P. P. Cotyledonoid dissecting leiomyoma: an uncommon form of a common disease // Obstetrics & Gynecology Science. 2019. Vol. 62 (5). P. 362–366. doi: 10.5468/ogs.2019.62.5.362
36. Zaidi A. Z., Hawley I., Zaidi J. Intravenous leiomyomatosisâ a case report // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2021. Vol. 41 (6) P. 996–997. doi: 10.1080/01443615.2020.1738362
37. Herndon C. N., Aghajanova L., Bayalan S., Erikson D., Barragan F., Goldfien G., Vo K. C., Hawkins S., Giudice L. C. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis // Reproductive Sciences. 2016. Vol. 10. P. 1289–1303.
38. Thorne J. T., Segal T. R., Chang S., Jorge S., Segars J. H., Leppert P. C. Dynamic reciprocity between cells and their microenvironment in reproduction // Biology of Reproduction. 2015. Vol. 1. P. 25.
39. Islam M. S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics // Human Reproduction Update. 2018. Vol. 24 (1). P. 59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
40. Wang Y., Feng G., Wang J., Zhou Y., Liu Y., Shi Y., Zhu Y., Lin W., Xu Y., Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor-α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells // Human Reproduction. 2015. Vol. 1. P. 61–70.
41. Islam M. S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics // Human Reproduction Update. 2018. Vol. 24 (1). P. 59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
42. Protic O., Toti P., Islam M. S., Occhini R., Giannubilo S. R., Catherino W. H., Janjusevic M., Lamanna P., Cinti S., Petraglia F. [et al.]. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids // Cell and Tissue Research. 2016. Vol. 2. P. 415–427.
43. Iwahashi M., Muragaki Y. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // Fertility and Sterility. 2011. Vol. 6. P. 2137–2139.
44. Marsh E. E., Chibber S., Wu J., Siegersma K., Kim J., Bulun S. Epidermal growth factorcontaining fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma // Fertility and Sterility. 2016. Vol. 4. P. 1070–1075.
45. Albig A. R., Neil J. R., Schiemann W. P. Fibulins 3 and 5 antagonize tumor angiogenesis in vivo // Cancer Research. 2006. Vol. 5. P. 2621–2629.

46. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S., Weitoft M., Tykesson E., LarssonCallerfelt A.-K., Rydell-Törmänen K., Bjermer L., Malmström A., Karlsson J. C. Versican in inflammation and tissue remodelling: the impact on lung disorders // Glycobiology. 2014. Vol. 25. P. 243–251.
47. Barker N. M., Carrino D. A., Caplan A. I., Hurd W. W., Liu J. H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology // Reproductive Sciences. 2015. Vol. 3. P. 302–309.
48. Joseph D. S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W. H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor β-3 // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 5. P. 1500–1508.
49. Islam M. S., Catherino W. H., Protic O., Janjusevic M., Gray P. C., Giannubilo S. R., Ciavattini A., Lamanna P., Tranquilli A. L., Petraglia F. [et al.]. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014. Vol. 5. P. 775–785.
50. Plewka A., Madej P., Plewka D., Kowalczyk A., Miskiewicz A., Wittek P., Leks T., Bilski R. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages // Folia Histochem Cytobiol. 2013. Vol. 1. P. 73–83.
51. Barker N. M., Carrino D. A., Caplan A. I., Hurd W. W., Liu J. H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology // Reproductive Sciences. 2015. Vol. 3. P. 302–309.
52. Esteve J. L. C., Acosta R., Pérez Y., Rodriguez B., Seigler I., Sanchez C., Tomasi G. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial // International Journal of Women's Health. 2013. Vol. 5. P. 361–369.
53. Yerushalmi G. M., Gilboa Y., Jakobson-Setton A., Tadir Y., Goldchmit C., Katz D., Seidman D. S. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study // Fertility and Sterility. 2014. Vol. 2. P. 496–500.

References

1. Schoolmeester J.K., Erickson L.A. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(10):2150–2151. doi: 10.1016/j.mayocp. 2019.08.019
2. Farooq S., Leong Y., Knipe H. et al. Uterine leiomyoma. *Radiopaedia.org*. 2010. doi: 10.53347/rID-10915
3. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology BJOG*. 2017;124:1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
4. Chill H.H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):1–5. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
5. Berta D.G., Kuisma H. et al. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma. *Nature*. 2021;596(7872):398–403. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1
6. Velez Edwards D.R., Baird D.D., Hartmann K.E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178:426–433. doi: 10.1093/aje/kws585
7. Laughlin S.K., Herring A.H., Savitz D.A., Olshan A.F., Fielding J.R., Hartmann K.E., Baird D.D. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertility and Sterility*. 2010;94:2421–2423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035

8. Zhang L., Feng Q., Wang Z., Liu P., Cui S. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism. *Bioscience Reports*. 2019;39:1–11. doi: 10.1042/BSR20190094
9. Van Voorhis B.J., Romitti P.A., Jones M.P. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2002;47:663–669.
10. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Journal Pre-proof*. 2020;61:158–166. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.016
11. Tomlinson I.P., Alam N.A., Rowan A.J., Barclay E., Jaeger E.E., Kelsell D., Leigh I., Gorman P., Lamlum H., Rahman S. et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat. Genet*. 2002;30:406–410. doi: 10.1038/ng849
12. Hodge J.C., Pearce K.E., Clayton A.C., Taran F.A., Stewart E.A. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 210(6):572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.011
13. El Sabeh M., Saha S.K., Afrin S. et al. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(9):3513–3536. doi: 10.1007/s11010-021-04174-6
14. Srivastava S., Kulshreshtha R. Insights into the regulatory role and clinical relevance of mediator subunit, MED12, in human diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236:3163–3177. doi: 10.1002/jcp.30099
15. Välimäki N., Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R., Sarvilinna N., Heinonen H.R., Tolvanen J., Bramante S. et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;7. doi: 10.7554/eLife.37110
16. Miozzo M., Vaira V., Sirchia S.M. Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment. *Future Oncology*. 2015;11:333–348. doi: 10.2217/fon.14.237
17. Styer A.K., Rueda B.R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016;34:3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018
18. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Faus A., Ferro J., Pellicer A., Simon C. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertility and Sterility*. 2012;98:741–751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.044
19. Mas A., Stone L., O'Connor P.M., Yang Q., Kleven D., Simon C., Walker C.L., Al-Hendy A. Developmental Exposure to Endocrine Disruptors Expands Murine Myometrial Stem Cell Compartment as a Prerequisite to Leiomyoma Tumorigenesis. *Stem Cells*. 2017;35:666–678. doi: 10.1002/stem.2519
20. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simon C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertility and Sterility*. 2014;102:613–620. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.051
21. Mas A., Cervelló I., Fernández-Álvarez A., Faus A., Díaz A., Burgués O., Casado M., Simón C. Overexpression of the truncated form of High Mobility Group A proteins (HMGA2) in human myometrial cells induces leiomyoma-like tissue formation. *Molecular Human Reproduction*. 2015;21:330–338. doi: 10.1093/molehr/gau114
22. Myers E., Stewart E., Al-Hendy A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2017;35(06):473–480. doi: 10.1055/s-0037-1607264
23. The WHO Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Editorial and Consensus Conferences (January 12–16 and March 16–20)*. Lyon, France, 2002.
24. Khashukoeva A.Z., Dobrokhotova Yu.E., Khlynova S.A., Markova E.A., Sukhova T.N., Myasoutova A.I. Parasitic fiber of retroperitoneal localization. *Akusherstvo i*

ginekologiya = Obstetrics and gynecology. 2020;(7):170–174. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2020.7.170-174
25. Marsh E.E., Bulun S.E. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006;33:59–67. doi: 10.1016/j.ogc.2005.12.001
26. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L., Spiegelman D., Stewart E.A., Adams-Campbell L.L., Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: A prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159:113–123. doi: 10.1093/aje/kwh016
27. Clement P.B., Young R.H., Scully R.E. Diffuse, perinodular, and other patterns of hydropic degeneration within and adjacent to uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992;16:26–32.
28. Bell S.W., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1994;18:535–558.
29. Oliva E., Young R.H., Clement P.B., Bhan A.K., Scully R.E. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19:757–768.
30. Norris H.J., Hilliard G.D., Irey N.S. Hemorrhagic cellular leiomyomas ("Apoplectic leiomyoma") of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1988;7:212–224.
31. Prayson R.A., Goldblum J.R., Hart W.R. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1997;21:383–391.
32. Atkins K., Bell S., Kempson R., Hendrickson M. Myxoid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathology*. 2001;14:132A.
33. Clement P.B., Young R.H. Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a report of four cases. *International journal of gynecological pathology*. 1987;6:322–330.
34. Rocha A.C., Oliveira M., Luís P., Nogueira M. Cotyledonoid Dissecting Leiomyoma of the Uterus: An Unexpected Diagnosis After Delivery. *Acta Médica Portuguesa*. 2018;31(4):223–227. doi: 10.20344/amp.8707
35. Jamal I., Gupta R.K., Sinha R.K., Bhadani P.P. Cotyledonoid dissecting leiomyoma: an uncommon form of a common disease. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(5):362–366. doi: 10.5468/ogs.2019.62.5.362
36. Zaidi A.Z., Hawley I., Zaidi J. Intravenous leiomyomatosisâ a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;41(6):996–997. doi: 10.1080/01443615.2020.1738362
37. Herndon C.N., Aghajanova L., Bayalan S., Erikson D., Barragan F., Goldfien G., Vo K.C., Hawkins S., Giudice L.C. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endo-metrium from women with adenomyosis. *Reproductive Sciences*. 2016;10:1289–1303.
38. Thorne J.T., Segal T.R., Chang S., Jorge S., Segars J.H., Leppert P.C. Dynamic reciprocity between cells and their microenvironment in reproduction. *Biology of Reproduction*. 2015;1:25.
39. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update*. 2018;24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
40. Wang Y., Feng G., Wang J., Zhou Y., Liu Y., Shi Y., Zhu Y., Lin W., Xu Y., Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor-α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. *Human Reproduction*. 2015;1:61–70.

41. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update*. 2018;24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
42. Protic O., Toti P., Islam M.S., Occhini R., Giannubilo S.R., Catherino W.H., Janjusevic M., Lamanna P., Cinti S., Petraglia F. et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*. 2016;2:415–427.
43. Iwahashi M., Muragaki Y. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Fertility and Sterility*. 2011;6:2137–2139.
44. Marsh E.E., Chibber S., Wu J., Siegersma K., Kim J., Bulun S. Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*. 2016;4:1070–1075.
45. Albig A.R., Neil J.R., Schiemann W.P. Fibulins 3 and 5 antagonize tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Research*. 2006;5:2621–2629.
46. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S., Weitoft M., Tykesson E., LarssonCallerfelt A.-K., Rydell-Törmänen K., Bjermer L., Malmström A., Karlsson J.C. Versican in inflammation and tissue remodelling: the impact on lung disorders. *Glycobiology*. 2014;25:243–251.
47. Barker N.M., Carrino D.A., Caplan A.I., Hurd W.W., Liu J.H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology. *Reproductive Sciences*. 2015;3:302–309.
48. Joseph D.S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W.H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor β-3. *Fertility and Sterility*. 2010;5:1500–1508.
49. Islam M.S., Catherino W.H., Protic O., Janjusevic M., Gray P.C., Giannubilo S.R., Ciavattini A., Lamanna P., Tranquilli A.L., Petraglia F. et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;5:775–785.
50. Plewka A., Madej P., Plewka D., Kowalczyk A., Miskiewicz A., Wittek P., Leks T., Bilski R. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages. *Folia Histochem Cytobiol*. 2013;1:73–83.
51. Barker N.M., Carrino D.A., Caplan A.I., Hurd W.W., Liu J.H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology. *Reproductive Sciences*. 2015;3:302–309.
52. Esteve J.L.C., Acosta R., Pérez Y., Rodriguez B., Seigler I., Sanchez C., Tomasi G. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *International Journal of Women's Health*. 2013;5:361–369.
53. Yerushalmi G.M., Gilboa Y., Jakobson-Setton A., Tadir Y., Goldchmit C., Katz D., Seidman D.S. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study. *Fertility and Sterility*. 2014;2:496–500.

Информация об авторах / Information about the authors

Никита Сергеевич Аверкин
кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Nikita S. Averkin
Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: averkin.n@list.ru

Мария Геннадьевна Федорова
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Mariya G. Fedorova
Candidate of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Жанна Сергеевна Вишнякова
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zhanna_2000@mail.ru

Zhanna S. Vishnyakova
Candidate of biological sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Оксана Павловна Евсеева
кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kmismsko@mail.ru

Oksana P. Evseeva
Candidate of biological sciences, associate professor of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Татьяна Владимировна Пряженцева
студентка, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Tat'yana V. Pryazhentseva
Student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 04.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 17.05.2023

Принята к публикации / Accepted 20.06.2023

УДК 616.01/-099
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-18

Морфофункциональная трансформация щитовидной железы при отравлении тяжелыми металлами и их соединениями (обзор литературы)

М. Г. Федорова[1], Е. В. Комарова[2], Н. О. Цыплихин[3]

[1,2,3]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]fedorovamerry@gmail.com, [2]ekaterina-log@inbox.ru, [3]cyplikhin@mail.ru

Аннотация. Представлены актуальные данные о роли ионов тяжелых металлов в функционировании щитовидной железы. Собраны данные о влиянии тяжелых металлов на обмен йода в организме. Описано влияние сочетания дефицита йода и изменения концентрации некоторых ионов металлов в организме на морфологию и функции щитовидной железы. Представлены неоднозначные данные результатов клинических и экспериментальных исследований, направленных на выявление роли дефицита и/или избытка поступающих в организм соединений меди, железа, цинка и селена в формировании патологических изменений в щитовидной железе. Также описаны результаты экспериментов, направленных на выявление морфологических и функциональных изменений щитовидной железы при поступлении в организм избыточных доз соединений свинца, ртути, никеля, марганца, никеля и кобальта.

Ключевые слова: щитовидная железа, тяжелые металлы, патологическая анатомия, свинец, ртуть, никель, марганец, кобальт

Для цитирования: Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О. Морфофункциональная трансформация щитовидной железы при отравлении тяжелыми металлами и их соединениями (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 188–201. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-18

Morphofunctional transformation of the thyroid gland in poisoning with heavy metals and their compounds (literature review)

M.G. Fedorova[1], E.V. Komarova[2], N.O. Tsyplikhin[3]

[1,2,3]Penza State University, Penza, Russia

[1]fedorovamerry@gmail.com, [2]ekaterina-log@inbox.ru, [3]cyplikhin@mail.ru

Abstract. This review contains up-to-date data on the role of heavy metal ions in the functioning of the thyroid gland. Collected data on the effect of heavy metals on the metabolism of iodine in the body. The influence of a combination of iodine deficiency and changes in the concentration of certain metal ions in the body on the morphology and function of the thyroid gland is described. Ambiguous data are presented on the results of clinical and experimental studies aimed at identifying the role of deficiency and / or excess of copper, iron, zinc and selenium compounds entering the body in the formation of pathological changes in the thyroid gland. Also described are the results of experiments aimed at identifying morphological and functional changes in the thyroid gland when excessive doses of lead, mercury, nickel, manganese, nickel and cobalt compounds enter the body.

© Федорова М. Г., Комарова Е. В., Цыплихин Н. О., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords: thyroid gland, heavy metals, pathological anatomy, lead, mercury, nickel, manganese, cobalt

For citation: Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. Morphofunctional transformation of the thyroid gland in poisoning with heavy metals and their compounds (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):188–201. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-18

Введение

Состояние окружающей среды всегда являлось одним из наиболее важных факторов, влияющих на жизнедеятельность человека и общества в целом. В течение последнего столетия такие виды человеческой деятельности, как активная добыча топливно-энергетических ресурсов, индустриализация сельского хозяйства и т.д., привели к ухудшению экологической обстановки в мире. Разрушение среды обитания неизбежно привело к ухудшению качества жизни и здоровья населения в большинстве стран мира. Одним из факторов, обусловливающих ухудшение состояния окружающей среды, является загрязнение тяжелыми металлами. Данные соединения обнаруживаются во всех природных средах: в почвах, воде, а также в организме растений и животных. Тяжелые металлы занимают второе место по токсичности среди всех веществ, загрязняющих окружающую среду. В ничтожно малых концентрациях ионы некоторых тяжелых металлов играют важную роль в обмене веществ, однако превышение их содержания приводит к развитию множества заболеваний.

Одним из органов, поражающихся при накоплении в организме тяжелых металлов, является щитовидная железа. Длительная интоксикация тяжелыми металлами может приводить к изменению функций и морфологии данного органа с развитием в нем патологического процесса.

Влияние длительной интоксикации тяжелыми металлами на щитовидную железу является актуальным на сегодня вопросом клинической и фундаментальной медицины. Изучение данной проблемы позволит расширить знания о влиянии неблагоприятной экологической обстановки на структурно-функциональные особенности человеческого организма в целом и эндокринной системы в частности на фоне гепатопатий.

Общие сведения о влиянии тяжелых металлов на структуру и функции щитовидной железы

Щитовидная железа – это самая крупная эндокринная железа в человеческом организме. Данный орган ответственен за выработку и накопление йодсодержащих гормонов, таких как тироксин и трийодтиронин, а также участвует в синтезе кальцитонина. Тиреоидные гормоны участвуют практически во всех метаболических процессах в организме, воздействуя на клетки как напрямую, так и посредством влияния на деятельность других желез эндокринной системы (гипофиз, половые железы и др.) [1]. Для синтеза йодсодержащих гормонов необходимы не только йод, но и сочетание множества микроэлементов [2, 3]. Изменение их содержания в организме может негативно сказываться на морфофункциональном состоянии щитовидной железы [4–11].

Важным звеном в патогенезе многих заболеваний щитовидной железы является нарушение соотношения между концентрацией йода и других микроэлементов [12–17]. Так, например, в участках органа с низким содержанием йода могут выявляться повышенные концентрации кальция, брома и др. [12, 13], что приводит к интенсификации процессов клеточной пролиферации, мутагенеза, канцерогенеза и т.д. Данные изменения приводят к появлению в щитовидной железе очагов функциональной автономии и появлению в органе злокачественных новообразований на фоне клинического гипотиреоза и узлового зоба [13, 18, 19].

Однако возникновение патологических процессов в щитовидной железе может возникнуть при изменении концентрации микроэлементов без изменения концентрации в крови йода. Так, соединения металлов, которые в определенных концентрациях обеспечивают нормальное функционирование щитовидной железы, проявляют токсичность при повышенном или сниженном их содержании в окружающей среде: почве, воде, воздухе. К ним относятся соединения тяжелых металлов: свинца, никеля, меди, кадмия, цинка, марганца, кобальта и т.д. [20–23]. Накопление этих элементов в фолликулах щитовидной железы приводит к развитию гипофункции органа, морфологически проявляющейся увеличением диаметра фолликулов, накоплением в них коллоида, уменьшением высоты эпителия фолликулов [24]. Соединения тяжелых металлов способны влиять на структурно-функциональные особенности щитовидной железы не только при избытке, но и при недостатке их в организме [20–23].

В значительном количестве тяжелые металлы поступают в организм из воздуха, особенно в районах, находящихся рядом с крупными промышленными предприятиями [25]. Другими источниками являются пищевые продукты, вода и т.д. [14, 26–33]. Большое значение имеет тот факт, что загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами может сочетаться с дефицитом йода и эндемией зоба [11, 26, 33].

Влияние меди, железа, цинка и селена на функции щитовидной железы

Случаи возникновения патологии щитовидной железы из-за накопления в органе меди крайне редки и считаются казуистическими. Чаще всего при заболеваниях, связанных с накоплением в организме меди (болезнь Вильсона – Коновалова) или его потерей (синдром Менкеса), крайне редко сопровождаются функциональными изменениями щитовидной железы. Из-за этого не известен механизм развития поражения щитовидной железы при накоплении соединений меди. Доступные в литературе исследования неоднозначны, поскольку их результаты свидетельствуют как о повышении функции щитовидной железы [34, 35], так и о ее снижении [36]. Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что влияние поступления в организм высоких концентраций соединений меди на структурно-функциональные характеристики щитовидной железы нуждается в более детальном анализе.

Ионы железа, наряду с йодом и селеном, являются основными элементами, необходимым для нормального функционирования щитовидной железы. Недостаток железа в организме ведет к снижению уровня синтеза тиреоидных гормонов, например, при разных формах анемии. Однако некоторые

исследователи опровергают взаимосвязь между уровнем железа в организме и функциональной активностью щитовидной железы, указывая на неизменность концентрации в крови тиреотропного гормона (ТТГ) при терапии препаратами железа [32].

Влияние цинка на функции и морфологию щитовидной железы недостаточно изучено. Известно, что ионы данного металла могут подавлять механизмы апоптоза в тиреоидных, в частности раковых, клетках щитовидной железы [37]. Кроме того, повышенное поступление в организм солей цинка в совокупности с солями свинца, кадмия и меди часто ассоциировано с увеличением заболеваемости аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и зобной эндемии [38].

Селен занимает первое место среди других микроэлементов (кроме йода) по содержанию в щитовидной железе. Данное вещество активно участвует в синтезе, активации и метаболизме гормонов щитовидной железы. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, показали, что длительное ограничение поступления селена в организм в условиях повышенного потребления йода может приводить к некротическим и склеротическим изменениям щитовидной железы [34]. Опасно также состояние, возникающее при одновременном дефиците селена и йода. Однако повышенные дозы селена не могут купировать проявления патологии щитовидной железы без увеличения количества поступающего в организм йода [39].

Далее будут описаны структурно-функциональные изменения щитовидной железы при накоплении или недостатке ионов тяжелых металлов.

Свинец

Свинец является токсичным для человеческого организма металлом. Влияние соединений свинца многостороннее: активация перекисного окисления липидов, инициация канцерогенеза, нейротоксичность и т.д. [40–43]. Рост урбанизации, увеличение количества автотранспортных средств, развитие тяжелой промышленности и т.д. приводят к увеличению содержания данного металла в окружающей среде, что делает изучение влияния свинца на человеческий организм, в частности на структуру и функции щитовидной железы, все более актуальным [44].

Исследование влияния соединений свинца на структуру щитовидной железы было проведено путем постановки ряда экспериментов. Так, в одном из опытов были выявлены изменения структуры щитовидной железы крыс при введении им высоких доз свинца в течение трех месяцев. В строме были выявлены признаки расстройства гемодинамики органа. Уменьшались размеры фолликулов, при этом значительно повышалось содержание мелких фолликулов, уменьшалось количество средних и не обнаруживалось крупных фолликулов. В тироцитах обнаруживались деструктивные изменения [45].

В другом опыте было выполнено исследование на двух поколениях белых мышей: первое поколение получало высокие дозы ацетата свинца, второе поколение было исследовано на предмет наличия и характера нарушений структуры и функции щитовидной железы. Изменения были выявлены как в паренхиме, так и в строме органа. Выявлялись признаки отека стромы. Капилляры вокруг фолликулов были расширены, в них обнаруживались явления сладжа и стаза форменных элементов крови. Выявлялось значительное

снижение паренхиматозно-стромального индекса в 3,32 раза. Фолликулы были неодинаковы по величине; так, в дольках в среднем содержалось 1–2 крупных, 3–5 средних и 7–9 мелких фолликулов. При этом в целом размер фолликулов был увеличен по сравнению с контролем. Форма клеток фолликулярного эпителия варьировала от кубической (в мелких фолликулах) до умеренно уплощенной (в более крупных фолликулах). Увеличивалась площадь поперечного сечения ядер клеток фолликулярного эпителия; в ядрах обнаруживались повышение числа и размеров ядрышек, что, в свою очередь, отражало усиление репаративной активности клеток органа. Во многих тироцитах обнаруживались не ярко выраженные явления гидропической дистрофии.

Таким образом, совокупность морфологических изменений щитовидной железы может говорить о токсическом влиянии свинца, приводящем к угнетению ее функции [44].

Ртуть

Ртуть встречается в двух формах: неорганической (в виде элементарной ртути или солей) и органической, чаще в виде метилртути. Металлическая ртуть используется в медицинских термометрах, сфигмоманометрах и в качестве элемента пломбировочной смеси для зубов. Избыточное поступление неорганической формы ртути чаще встречается при ингаляции паров ртути, например на производстве. Органические соединения ртути могут образовываться при метилировании ее солей бактериями окружающей среды. Метилртуть, образуясь из отходов, содержащих неорганическую ртуть, приводит к загрязнению этим элементом рыбы, потребляемой человеком. Хроническая интоксикация ртутью чаще проявляется поражениями центральной нервной системы и кожи [34].

Изучение влияния длительной ингаляции паров металлической ртути на морфологию щитовидной железы было выполнено при постановке ряда экспериментов на животных. Изменения наблюдались как в паренхиме, так и в строме органа. Отмечено увеличение количества фолликулов крупных и средних размеров. Клетки фолликулярного эпителия в большинстве случаев имели плоскую или уплощенную форму; наблюдались признаки десквамации эпителия в просвет фолликулов. Хорошо окрашенные массы коллоида не имели признаков резорбции. Изменения в строме выражены в виде: гиперплазии, отека интерфолликулярной ткани, склероза и полиморфноклеточной инфильтрации. Стоит отметить, что при меньших дозах ртути морфологические изменения в щитовидной железе были менее выражены. Таким образом, морфологическая картина щитовидной железы при хронической интоксикации ртутью свидетельствует о снижении функциональной активности органа [45, 46].

Никель

В доступной литературе данные о влиянии повышенных концентраций никеля на человеческий организм ограничены. В настоящее время известно, что в больших количествах этот металл содержится в выбросах различных промышленных предприятий. Повышенная концентрация данного элемента может содержаться как в атмосферном воздухе, так и в питьевой воде, причем растворимые соединения никеля токсичнее, чем нерастворимые. Извест-

но, что этот металл оказывает влияние на ряд обменных процессов в щитовидной железе.

Влияние никеля на гистоморфологию и функциональную активность щитовидной железы было установлено экспериментально. Изменение функции щитовидной железы подопытных животных в условиях длительной никелевой интоксикации характеризовалось уменьшением фиксации йода. При этом ухудшение йодофиксирующей функции щитовидной железы при ингаляционном поступлении металла в организм было более выражено, чем при пероральном, а в случае одновременного поступления никеля по двум путям происходила суммация эффекта. Морфологические изменения фиксировались преимущественно в паренхиме органа. Определялось увеличение размера фолликулов как в периферической, так и в центральной зонах железы. Данное явление сопровождалось накоплением в фолликулах коллоида. Эпителий фолликулов трансформировался в низкокубический. Изменения клеток характеризовались уменьшением и уплотнением ядер; в отдельных фолликулярных тироцитах и интерфолликулярных клетках наблюдались явления кариорексиса. Было выявлено, что выраженность изменений функции и морфологии щитовидной железы и концентрация поступающего в организм никеля находятся в прямой зависимости друг от друга.

Таким образом, хроническая никелевая интоксикация приводит к ухудшению йодофиксирующей функции щитовидной железы и развитию в паренхиме изменений, свидетельствующих о гипофункции органа [47].

Марганец

Результаты экспериментального исследования по влиянию повышенных доз марганца на щитовидную железу крыс указывают на связь повышенного содержания магния в окружающей среде и развития эндемического зоба щитовидной железы. Опыт был поставлен на белых крысах-самцах, которые в течение года получали питание с повышенным содержанием в нем марганца. При морфологическом исследовании щитовидной железы данных животных выявлено, что накопление марганца происходит в паренхиме органа. Несмотря на уменьшение веса железы, происходило увеличение диаметра фолликулов и накопление в них коллоида без признаков резорбции. При этом уменьшалась высота клеток фолликулярного эпителия. Таким образом, угнетающее действие марганца на щитовидную железу заключается в атрофии паренхиматозного компонента и накоплении нерезорбируемого коллоида, что, в свою очередь, приводит к снижению функциональной активности органа [48].

Магний

Несмотря на то, что данное вещество относится к тяжелым металлам, в небольших концентрациях оно принимает непосредственное участие в функционировании щитовидной железы. Изменение в организме концентрации магния в сочетании с кальцием может приводить к развитию зоба. При этом к патологическим изменениям в органе приводит не только повышение, но и снижение уровня поступающих в организм элементов. Так, экспериментальные данные показывают, что избыточное количество этих элементов в

рационе подопытных животных способствует повышению функциональной активности щитовидной железы, причем данный эффект усиливается при недостатке в организме йода. В других исследованиях было выявлено, что в районах с высоким уровнем распространения эндемического зоба население употребляет слабоминерализированную питьевую воду. Таким образом, любое изменение концентрации поступающего в организм магния может приводить к развитию зоба [41].

Исследование гистоморфологии щитовидной железы экспериментальных животных после длительного введения им повышенных доз хлорида магния подтверждает данные о повышении синтетической активности органа. Так, основные изменения морфологической картины наблюдаются в паренхиме щитовидной железы. Объем фолликулов и количество содержащегося в них коллоида уменьшаются, в результате чего происходит рост фолликулярно-коллоидного индекса. Увеличивается количество тироцитов в эпителии фолликулов и резорбционных вакуолей коллоида; индекс накопления коллоида при этом уменьшается. Увеличивается численность интерфолликулярных островков. Относительная площадь стромального компонента в органе уменьшается относительной площади стромы в железе [49].

Кобальт

Кобальт, входящий в группу тяжелых металлов, является составной частью витамина B12, что обусловливает важность этого металла как микроэлемента. Синдромы дефицита кобальта в первую очередь связаны с недостаточностью витамина B12, однако избыток этого металла связан с другими метаболическими путями.

Избыток кобальта в организме может приводить к нарушению функционирования щитовидной железы [34]. В настоящее время в литературе имеются данные о связи уровня поступающего в организм кобальта с риском развития зоба щитовидной железы [41]. Однако результаты некоторых исследований говорят о том, что избыточное поступление в организм солей кобальта может изменять метаболизм гормонов щитовидной железы без формирования заболеваний этого органа. Таким образом, кобальт в первую очередь является веществом с потенциальным влиянием на кинетику гормонов щитовидной железы и только при определенных обстоятельствах может вызывать развитие зоба [50].

В ходе экспериментального исследования были выявлены морфологические изменения в щитовидной железе при длительной интоксикации кобальтом. Основные изменения наблюдались в паренхиме органа. Происходило увеличение размеров фолликулов в периферической и центральной зонах щитовидной железы. Эпителий фолликулов был представлен неуплощенными клетками; в эпителии некоторых крупных и большего количества средних и малых фолликулов отмечались пролиферативные изменения. Данные морфологические изменения в щитовидной железе при интоксикации кобальтом свидетельствуют о повышении функциональной активности органа. Стоит отметить, что уменьшение дозировки металла в эксперименте приводило к уменьшению выраженности морфологических изменений, а при полном прекращении хронической интоксикации кобальтом происходило восстановление структуры щитовидной железы у экспериментальных животных [51].

Заключение

Таким образом, данные клинических и экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния хронической интоксикации соединениями тяжелых металлов на структурные особенности щитовидной железы, неоднозначны. В результате большинства экспериментальных исследований были определены факты прямого влияния тяжелых металлов на морфологию щитовидной железы. Однако результаты некоторых клинических исследований не совпадают с экспериментальными данными. Из этого следует что необходимо дальнейшее изучение вопроса с проведением большого числа новых клинических и экспериментальных исследований влияния интоксикации тяжелыми металлами на морфологию щитовидной железы.

Список литературы

1. Асфандияров Р. И., Удочкина Л. А. Информационный анализ системы «Щитовидная железа» // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С. 12.
2. Бутаев А. М. Эндемический зоб и методы его профилактики с точки зрения экологии // Вестник Дагестанского научного центра РАН. 2008. № 32. С. 29–37.
3. Калмин О. В., Чаиркин И. Н., Калмин О. О. Роль минерализации окружающей среды в развитии патологии щитовидной железы // Структурные преобразования органов и тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов : сб. материалов Междунар. научн. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения профес. Асфандиярова Растяма Измайловича (Астрахань, 22–23 сентября 2017 г.) / под ред. Л. А. Удочкиной, Б. Т. Куртусунова. Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2017. С. 81–83. EDN: XPKPPF
4. Кучинский М. П. Биоэлементы – фактор здоровья и продуктивности животных : монография. Минск : Бизнесофсет, 2007. 372 с.
5. Николаев С. В. Морфологическая перестройка щитовидной железы и гормональный статус кроликов под влиянием селенсодержащего препарата // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». Витебск : УО ВГАВМ, 2016. Т. 52 (3). С. 66–69.
6. Прудников В. С. Организация гистологических исследований, техника изготовления и окраски гистопрепаратов : учеб.-метод. пособие. Витебск : ВГАВМ, 2011. 28 с.
7. Федотов Д. Н. Формообразовательные процессы и морфологические изменения периферических эндокринных желез при адаптивно-приспособительных реакциях енотовидной собаки в зоне снятия антропогенной нагрузки и при действии радиоактивного загрязнения // Ветеринарный журнал Беларуси. 2019. № 1 (10). С. 68–71.
8. Федотов Д. Н. Морфология и патология щитовидной железы крупного рогатого скота в условиях Республики Беларусь // Veterinaria Meditsinasi. Ташкент. 2019. № 9 (142). С. 7–11.
9. Федотов Д. Н. Общая ветеринарная гистология : учеб.-метод. пособие для студентов по специальностям 1-74 03 02 «Ветеринарная медицина», 1-74 03 04 «Ветеринарная санитария и экспертиза». Витебск : ВГАВМ, 2019. 58 с.
10. Якимов О. А. Особенности микроструктуры щитовидной железы и надпочечников у пушных зверей семейства псовых в онтогенезе и эксперименте : автореф. дис. … канд. ветеринар. наук : 16.00.02. Екатеринбург : Уральская сельскохозяйственная академия, 2000. 26 с.
11. Дмитриев А. П., Зубриянова Н. С. Статистическое изучение динамики первичной заболеваемости населения Пензенской области // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2008. № 2. С. 89–98.

12. Bray G. A. Increased sensitivity of the thyroid in iodinedepleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin // Journal of Clinical Investigation. 1968. Vol. 47. P. 1640–1647.
13. Сушко С. Н., Маленченко А. Ф., Бажанова Н. Н. [и др.]. Микроэлементы щитовидной железы жителей г. Минска и Гомельской области // Экологический вестник. 2013. № 1 (23). С. 47–54.
14. Kihampa C., Mwegoha W. Heavy Metals Accumulation in Vegetables Grown along the Msimbazi River in Dar es Salaam, Tanzania // International Journal of Biological and Chemical Sciences. 2010. Vol. 4 (6). P. 1932–1938.
15. Progress report on the European Environment and Health Process: working document: Regional Committee for Europe 66th session / World Health Organization. Copenhagen, 2016. 16 p.
16. Велданова М. В. Эффективность применения калия йодида при диффузном нетоксическом зобе у детей в различных биогеохимических провинциях России // Клиническая тиреодология. 2003. Т. 1, № 1. С. 14–17.
17. Касаткина Э. П. Ответ Г. А. Герасимову по поводу рецензии на статью Э. П. Касаткиной «Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии» // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48, № 2. С. 3–6.
18. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А. И. Кубарко, С. Ямашита. Минск : Нагасаки, 1998. 368 с.
19. Панькив В. И. Проблема сочетанного дефицита йода и селена в развитии заболеваний щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. 2014. № 5 (61). С. 75–80.
20. Buha A., Matovic V., Antonijevic B. [et al.]. Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms // International Journal of Molecular Sciences. 2018. Vol. 19. P. 1–19. doi: 10.3390/ijms19051501
21. Vigneri R., Malandrino P., Russo M. [et al.]. Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer // Molecular and Cellular Endocrinology. 2017. № 457. P. 73–80.
22. Рустамбекова С. А. Экологические риски патологии щитовидной железы в Московской агломерации // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер.: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2012. № 1. С. 16–22.
23. Ильина Е. С., Уварова И. А., Романова Т. П. Гистофункциональное состояние щитовидной железы как индикатор загрязнения окружающей среды // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, № 11, С. 12–81.
24. Романюк А. М., Москаленко Р. А., Логвин А. В. Особенности фолликулогенеза в щитовидной железе крыс в условиях влияния солей тяжелых металлов // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2010. Т. 4. С. 8–14.
25. Барышева Е. С., Нотова С. В., Сизова Е. В. Особенности элементного статуса работников вредных производств с заболеванием щитовидной железы // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 4. С. 36.
26. Environment and health in the WHO European Region: progress, challenges and lessons learned: working document: Regional Committee for Europe 65th session / World Health Organization. Vilnius, 2015. 15 p.
27. Progress report on the European Environment and Health Process: working document: Regional Committee for Europe 66th session / World Health Organization. Copenhagen, 2016. 16 p.
28. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. [и др.]. Микроэлементозы человека : монография. М. : Медицина, 1991. 453 с.
29. Велданова М. В. Роль некоторых струмогенных факторов внешней среды в возникновении зобной эндемии // Микроэлементы в медицине. 2000. Т. 1. С. 17–25.
30. Асфандияров Р. И., Удочкина Л. А., Квятковская И. Ю. Использование информационного анализа для оценки состояния системы «Щитовидная железа» у челове-

ка и экспериментальных животных // Вестник Астраханского государственного технического университета. 2006. № 5. С. 349–356.
31. Удочкина Л. А. Экспериментальное выявление критических периодов в развитии щитовидной железы // Фундаментальные исследования. 2006. № 7. С. 47–48.
32. Tienboon P., Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2003. Vol. 12. P. 198–202.
33. Кожин А. А., Владимирский Б. М. Микроэлементозы в патологии человека экологической этиологии. Обзор литературы // Экология человека. 2013. № 9. С. 56–64.
34. Абрамова Н. А., Фадеев В. В., Герасимов Г. А. Зобогенные вещества и факторы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. № 1. С. 1–15.
35. McKenna T. J. Graves'disease // Lancet. 2001. Vol. 357, № 9270. P. 1793–1796.
36. Полякова В. С., Сизова Е. А., Мирошников С. А. [и др.]. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при введении наночастиц меди // Морфология. 2015. № 148 (6). С. 54–8.
37. Iitaka M., Kakinuma S., Fujimaki S. [et al.]. Induction of apoptosis and necrosis by zinc in human thyroid cancer cell lines // Journal of Endocrinology. 2001. Vol. 169. P. 417–424.
38. Терещенко И. В. Микроэлементы и эндемический зоб // Клиническая медицина. 2004. Т. 82, № 1. С. 62–69.
39. MorenooReyes R., Mathieu F., Boelaert M. [et al.]. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin–Beck osteoarthropathy // The American Journal of Clinical Nutrition. 2003. Vol. 78. P. 137–144.
40. Kaczmarek-Wdowiak B., Andrzejak R., Skoczynska A., Mlynek V. The effect of chronic exposure to lead and cadmium on lipid peroxidation in the rat brain // Medycyna Pracy. 2004. Vol. 55 (5). P. 403–410.
41. Valko M., Morris H., Cronin M. T. Metals, toxicity and oxidative stress // Current Medicinal Chemistry. 2005. Vol. 12 (10). P. 1161–208.
42. Palus J., Rydzynski K., Dziubaltowska E. [et al.]. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium // Mutation Research. 2003. Vol. 540 (1). P. 19–28.
43. Tepperman J., Tepperman H. Metabolic and endocrine physiology. 5th edition. Chicago : Year Book, 1987. 369 p.
44. Каширина Н. К., Королев В. А., Цыганков К. Ю. Морфогенез щитовидной железы в стандартных условиях окружающей среды и при кумуляции соединений свинца в организме нескольких поколений // Мир медицины и биологии. 2009. Т. 5 (3-2). С. 85–89.
45. Талакан Ю. Н., Морозова Л. И., Игнатьева Л. И. О воздействии на организм малых концентраций тяжелых металлов свинца и ртути // Гигиена и санитария. 1979. Т. 2. С. 14–18.
46. Овецкая Н. М., Сычев М. Н., Шовтута В. И. Функционально-морфологическая характеристика щитовидной железы белых крыс при отравлении парами ртути (по данным морфологии, гистобиометрии и гистоавторадиографии) // Гигиена и санитария. 1977. Т. 5. С. 103–105.
47. Ицков А. И., Елисеев И. Н. Экспериментальные исследования комплексного действия металлов на примере соединений никеля // Гигиена и санитария. 1975. Т. 7. С. 38–42.
48. Хакимова А. М., Зеленкова Н. П., Панченко Э. И. Изменение щитовидной железы крыс при увеличении количества марганца в пище // Гигиена и санитария. 1969. Т. 1. С. 113–114.
49. Янко Р. В., Чака Е. Г., Левашов М. И. Морфологические изменения щитовидной железы крыс после введения хлорида магния // Клиническая и экспериментальная морфология. 2019. С. 41–47. doi: 10.31088/CEM2019.8.3.41-47
50. Christensen J. M., Poulsen O. M. A suveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt

compounds in cobalt blue dyes // Science of the Total Environment. 1994. Vol. 150. P. 95–104.
51. Попов Л. Н., Кочеткова Т. А., Гусев М. И. [и др.]. Накопление, распределение и морфологические изменения в организме при ингаляционном воздействии аэрозоля металлического кобальта // Гигиена и санитария. 1977. Т. 6. С. 14–17.

References

1. Asfandiyarov R.I., Udochkina L.A. Information analysis of the “thyroid gland” system. *Morfologiya = Morphology*. 2008;133(2):12. (In Russ.)
2. Butaev A.M. Endemic goiter and methods of its prevention from the point of view of ecology. *Vestnik Dagestanskogo nauchnogo tsentra RAN = Bulletin of the Dagestan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2008;(32):29–37. (In Russ.)
3. Kalmin O.V., Chairkin I.N., Kalmin O.O. The role of the mineralization of the environment in the development of the pathology of the thyroid gland. *Strukturnye preobrazovaniya or-ganov i tkaney v norme i pri vozdeystvii antropogennykh faktorov: cb. materialov Mezhdunar. nauchn. konf., posvyashch. 80-letiyu so dnya rozhdeniya profes. Asfandiyarova Rastyama Izmaylovicha (Astrakhan', 22–23 sentyabrya 2017 g.) = Structural transformations of organs and tissues are normal and when exposed to anthropogenic factors: proceedings of the International scientific conference dedicated to the 80th anniversary of professor Asfandiyarov R.I. (Astrakhan, September 22-23, 2017)*. Astrakhan': Astrakhanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet, 2017:81–83. (In Russ.). EDN: XPKPPF
4. Kuchinskiy M.P. *Bioelementy – faktor zdorov'ya i produktivnosti zhivotnykh : monografiya = Bioelements - An animal health factor and productivity: Monograph*. Minsk: Biznesofset, 2007:372. (In Russ.)
5. Nikolaev S.V. Morphological restructuring of the thyroid gland and hormonal status of rabbits under the influence of a seven-containing drug. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny» = Proceedings of “Vitebsk Order “Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine*”. Vitebsk: UO VGAVM, 2016;52(3):66–69. (In Russ.)
6. Prudnikov V.S. *Organizatsiya gistologicheskikh issledovaniy, tekhnika izgotovleniya i okraski gistopreparatov: ucheb.-metod. Posobie = Organization of histological studies, the technique of manufacturing and coloring of histopologia: textbook*. Vitebsk: VGAVM, 2011:28. (In Russ.)
7. Fedotov D.N. Forming processes and morphological changes in the peripheral endocrine glands with adaptive-adaptive reactions of the raccoon dog in the anthropogenic load removal zone and under the action of radioactive pollution. *Veterinarnyy zhurnal Belarusi = Veterinarian journal of Belrus*. 2019;(1):68–71. (In Russ.)
8. Fedotov D.N. Morphology and pathology of the thyroid gland of cattle in the conditions of the Republic of Belarus. *Veterinaria Meditsinasi. Tashkent = Veterinary medicine*. Tashkent. 2019;(9):7–11. (In Russ.)
9. Fedotov D.N. *Obshchaya veterinarnaya gistologiya: ucheb.-metod. posobie dlya studentov po spetsial'nostyam 1-74 03 02 «Veterinarnaya meditsina», 1-74 03 04 «Veterinarnaya sanitariya i ekspertiza» = General veterinary histology: textbook for students of specialities 1-74 03 02 “Veterinary medicine”, 1-17 03 04 “Veterinary sanitation and examination”*. Vitebsk: VGAVM, 2019:58. (In Russ.)
10. Yakimov O.A. *Features of the microstructure of the thyroid gland and adrenal glands in the fur animals of the Psov family in ontogenesis and experiment*. PhD abstract: 16.00.02. Ekaterinburg: Ural'skaya sel'skokhozyaystvennaya akademiya, 2000:26. (In Russ.)
11. Dmitriev A.P., Zubriyanova N.S. Statistical study of the dynamics of the primary incidence of the population of Penza region. *Izvestiya vysshikh uchebnykh za-vedeniy. Pov-*

olzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2008;(2):89–98. (In Russ.)
12. Bray G.A. Increased sensitivity of the thyroid in iodinedepleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *Journal of Clinical Investigation*. 1968;47:1640–1647.
13. Sushko S.N., Malenchenko A.F., Bazhanova N.N. et al. Michelests of the thyroid gland of residents of Minsk and Gomel region. *Ekologicheskiy vestnik = Ecological bulletin.* 2013;(1):47–54. (In Russ.)
14. Kihampa C., Mwegoha W. Heavy Metals Accumulation in Vegetables Grown along the Msimbazi River in Dar es Salaam, Tanzania. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2010;4(6):1932–1938.
15. *Progress report on the European Environment and Health Process: working document: Regional Committee for Europe 66th session* / World Health Organization. Copenhagen, 2016:16.
16. Veldanova M.V. The effectiveness of potassium iodide for diffuse non-stroke goiter in children in various biogeochemical provinces of Russia. *Kli-nicheskaya tireodologiya = Clinical thyroidology*. 2003;1(1):14–17. (In Russ.)
17. Kasatkina E.P. Otvet G.A. To Gerasimov regarding the review of the article by E.P. Kasatkina “Diffuse Non -toxic goiter. Questions of classification and terminology ". *Problemy endokrinologii = Issues of endocrinology*. 2002;48(2):3–6. (In Russ.)
18. Kubarko A.I., Yamashita S. (eds.). *Shchitovidnaya zheleza. Fundamental'nye aspekty = Thyroid. Fundamental aspects.* Minsk: Nagasaki, 1998:368. (In Russ.)
19. Pan'kiv V.I. The problem of combined iodine and selenium deficiency in the development of thyroid diseases. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International endocrinological journal*. 2014;(5):75–80. (In Russ.)
20. Buha A., Matovic V., Antonijevic B. et al. Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19:1–19. doi: 10.3390/ijms19051501
21. Vigneri R., Malandrino P., Russo M. et al. Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;(457):73–80.
22. Rustambekova S.A. Environmental risks of thyroid pathology in Moscow agglomeration. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Ser.: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti = Bulletin of RUDN. Series: ecology and life safety*. 2012;(1):16–22. (In Russ.)
23. Il'ina E.S., Uvarova I.A., Romanova T.P. The histofunctional state of the cabinet cabinet as an indicator of environmental pollution. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences*. 2014;4(11):12–81. (In Russ.)
24. Romanyuk A.M., Moskalenko R.A., Logvin A.V. Features of folliclecologenesis in the thyroid gland of rats in the conditions of the influence of heavy metals salts. *Ros-siyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = Russian medical and biological bulletin named after I.P. Pavlov*. 2010;4:8–14. (In Russ.)
25. Barysheva E.S., Notova S.V., Sizova E.V. Features of the elemental status of workers of harmful industries with thyroid disease. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern high -tech technologies*. 2005;(4):36. (In Russ.)
26. *Environment and health in the WHO European Region: progress, challenges and lessons learned: working document: Regional Committee for Europe 65th session* / World Health Organization. Vilnius, 2015:15.
27. *Progress report on the European Environment and Health Process: working document: Regional Committee for Europe 66th session* / World Health Organization. Copenhagen, 2016:16.
28. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. et al. *Mikroelementozy cheloveka: monografiya = Human microelentoses: monograph*. Moscow: Meditsina, 1991:453. (In Russ.)

29. Veldanova M.V. The role of some clamogenic environmental factors in the occurrence of dental endemia. *Mikroelementy v meditsine = Microelements in medicine.* 2000;1:17–25. (In Russ.)
30. Asfandiyarov R.I., Udochkina L.A., Kvyatkovskaya I.Yu. The use of information analysis to assess the state of the “thyroid gland” system in humans and experimental animals. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta* = Bulletin of Astrakhan State Technical University. 2006;(5):349–356. (In Russ.)
31. Udochkina L.A. Experimental detection of critical periods in the development of the thyroid gland. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental researches*. 2006;(7):47–48. (In Russ.)
32. Tienboon P., Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2003;12:198–202.
33. Kozhin A.A., Vladimirskiy B.M. Microelentoses in the pathology of human ecolo-game etiology. Literature review. *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. 2013;(9):56–64. (In Russ.)
34. Abramova N.A., Fadeev V.V., Gerasimov G.A. Enzyme substances and factors. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and experimental thyroidology*. 2006;(1):1–15. (In Russ.)
35. McKenna T.J. Graves’disease. *Lancet*. 2001;357(9270):1793–1796.
36. Polyakova V.S., Sizova E.A., Miroshnikov S.A. et al. Morphofunctional characteristics of the thyroid gland when the introduction of copper nanoparticles. *Morfologiya = Morphology*. 2015;(148):54–8. (In Russ.)
37. Iitaka M., Kakinuma S., Fujimaki S. et al. Induction of apoptosis and necrosis by zinc in human thyroid cancer cell lines. *Journal of Endocrinology*. 2001;169:417–424.
38. Tereshchenko I.V. Microelements and endemic goiter. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2004;82(1):62–69. (In Russ.)
39. MorenooReyes R., Mathieu F., Boelaert M. et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin–Beck osteoarthropathy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:137–144.
40. Kaczmarek-Wdowiak B., Andrzejak R., Skoczynska A., Mlynek V. The effect of chronic exposure to lead and cadmium on lipid peroxidation in the rat brain. *Medycyna Pracy*. 2004;55(5):403–410.
41. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*. 2005;12(10):1161–208.
42. Palus J., Rydzynski K., Dziubaltowska E. et al. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutation Research*. 2003;540(1):19–28.
43. Tepperman J., Tepperman H. *Metabolic and endocrine physiology. 5th edition*. Chicago: Year Book, 1987:369.
44. Kashirina N.K., Korolev V.A., Tsygankov K.Yu. Thyroid morphogenesis in standard environmental conditions and during the cumulates of lead joints in the body of several generations. *Mir meditsiny i biologii = The world of medicine and biology*. 2009;5(3-2):85–89. (In Russ.)
45. Talakan Yu.H., Morozova L.I., Ignat'eva L.I. On the effects of small concentrations of heavy metals of lead and mercury on the body. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1979;2:14–18. (In Russ.)
46. Ovetskaya N.M., Sychev M.N., Shovtuta V.I. The functional and morphological characteristics of the thyroid gland of white rats with pairs of mercury in pairs (according to morphology, histometry and histo-Authoriography). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1977;5:103–105. (In Russ.)
47. Itskov A.I., Eliseev I.N. Experimental studies of the complex action of metals on the example of nickel compounds. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1975;7:38–42. (In Russ.)

48. Khakimova A.M., Zelenkova N.P., Panchenko E.I. Changing the thyroid gland of rats with an increase in the amount of manganese in food. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1969;1:113–114. (In Russ.)
49. Yanko R.V., Chaka E.G., Levashov M.I. Morphological changes in the thyroid gland of rats after the introduction of magnesium chloride. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and experimental morphology*. 2019;41–47. (In Russ.). doi: 10.31088/CEM2019.8.3.41-47
50. Christensen J.M., Poulsen O.M. A suveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes. *Science of the Total Environment*. 1994;150:95–104.
51. Popov L.N., Kochetkova T.A., Gusev M.I. et al. Accumulation, distribution and morphological changes in the body during the inhalation of the aerosol of metallic cobalt. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1977;6:14–17. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Мария Геннадьевна Федорова
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Mariya G. Fedorova
Candidate of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Екатерина Валентиновна Комарова
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Ekaterina V. Komarova
Candidate of biological sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Никита Олегович Цыплихин
ординатор кафедры морфологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Nikita O. Tsyplikhin
Resident of the sub-department of morphology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.06.2023
Принята к публикации / Accepted 10.07.2023

П А Т О Л О Г И Ч Е С К А Я Ф И З И О Л О Г И Я

P H Y S I O P A T H O L O G Y

УДК 616.12-008.33
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Этиопатогенетические компоненты микроциркуляторных расстройств как факторы риска развития преэклампсии

Т. И. Власова[1], Т. И. Шишканова[2], Е. В. Громова[3], Е. А. Давыдова[4], К. С. Мадонов[5]

[1,2,3,4,5]Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

[1]v.t.i@bk.ru, [2]shishkT@yandex.ru, [3]gromova-bx@yandex.ru, [4]lena-ivanova995@yandex.ru, [5]mks-34@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Развитие перинатального акушерства связано с необходимостью детального изучения патофизиологических механизмов преэклампсии. *Материалы и методы.* На базе Мордовской республиканской центральной клинической больницы проведено проспективное когортное исследование 173 пациенток 18–45 лет с одноплодной беременностью на сроке гестации 22–41 неделя. Все пациентки были разделены на три группы: I группа (n = 63) – беременные с умеренной преэклампсией, II группа (n = 58) – пациентки с тяжелой преэклампсией, III группа (контроль) (n = 52) – беременные с физиологически протекающей беременностью. Проведено лабораторное исследование гемостаза, показателей микроциркуляции и тромбоэластографии. Оценка распространенности полиморфных вариантов генов проведена методом полимеразной цепной реакции. *Результаты.* Для течения преэклампсии зафиксировано увеличение протромбогенного потенциала крови в виде уменьшения количества тромбоцитов, протромбинового времени и антитромбина III на фоне повышения фибриногена. Гиперкоагуляционные нарушения по данным тромбоэластографии демонстрируют повышение прочности и объема кровяного сгустка, что коррелирует с ухудшением показателей микроциркуляции. У пациенток с тяжелым течением преэклампсии вышеуказанные гемокоагуляционные нарушения ассоциированы с высоким распространением гомозиготных вариантов C/C (46,5 %) гена ITGB3 и гетерозиготных вариантов C/T (55,5 %) гена ITGA2, гетеро- (G/A) и гомозиготных (A/A) вариантов гена фибриногена (FGB) – 48,3 и 36,2 % соответственно. При исследовании генов антиоксидантной системы отмечена высокая частота гомозиготных вариантов C/C (51,7 %) гена супероксиддисмутазы, а также распространение аллеля T (61,2 %) гена каталазы. *Выводы.* Течение преэклампсии ассоциировано со значительными гиперкоагуляционными нарушениями, а также интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Указанные изменения коррелируют с носительством мутантных аллелей исследованных генов системы гемостаза и антиоксидантной системы, что может служить предиктором неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

© Власова Т. И., Шишканова Т. И., Громова Е. В., Давыдова Е. А., Мадонов К. С., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: преэклампсия, система гемостаза, полиморфизм, генотип, перекисное окисление липидов
Для цитирования: Власова Т. И., Шишканова Т. И., Громова Е. В., Давыдова Е. А., Мадонов К. С. Этиопатогенетические компоненты микроциркуляторных расстройств как факторы риска развития преэклампсии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 202–215. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Etiopathogenetic components of microcirculatory disorders as risk factors of preeclampsia

T.I. Vlasova[1], T.I. Shishkanova[2], E.V. Gromova[3], E.A. Davydova[4], K.S. Madonov[5]

[1,2,3,4,5]Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

[1]v.t.i@bk.ru, [2]shishkT@yandex.ru, [3]gromova-bx@yandex.ru, [4]lena-ivanova995@yandex.ru, [5]mks-34@yandex.ru

Abstract. *Background.* The development of perinatal obstetrics is associated with the need for a detailed study of the pathophysiological mechanisms of preeclampsia (PE). *Materials and methods.* A prospective cohort study included 173 patients aged 18-45 years with a singleton pregnancy at a gestational age of 22-41 weeks at the Mordovian Republican Central Clinical Hospital. There were 3 groups: group I (n=63) – pregnant women with moderate PE, group II (n=58) – patients with severe PE, group III (control) (n=52) – pregnant women with physiological pregnancy. We studied parametrs of hemostasis, microcirculation and thromboelastography (TEG). The assessment of the prevalence of polymorphic variants of genes was by PCR diagnostics. *Results.* The course of preeclampsia was characterized with increase of the blood prothrombogenic potential. We occurred a decrease of the platelets number, prothrombin time and antithrombin III and an increase of fibrinogen. Hypercoagulation disorders according to TEG data demonstrate an increase in the strength and volume of a blood clot, which correlates with a deterioration in microcirculation. In patients with severe preeclampsia, the above hemocoagulation disorders are associated with a high prevalence of homozygous C/C variants (46.5%) of the ITGB3 gene and heterozygous C/T variants (55.5%) of the ITGA2 gene, hetero- (G/A) and homozygous (A/A) variants of the fibrinogen gene (FGB) – 48.3 and 36.2% comparably. In the study of the antioxidant system genes we found a high frequency of homozygous C/C variants (51.7%) of the superoxide dismutase gene and the high distribution of the T allele (61.2%) of the catalase gene. *Conclusions.* The course of preeclampsia is associated with significant hypercoagulation disorders, as well as intensification of lipid peroxidation processes. These changes correlate with the distribution of mutant alleles of the studied genes of the hemostasis and antioxidant systems, which can serve as a predictor of adverse obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, hemostasis system, polymorphism, genotype, lipid peroxidation

For citation: Vlasova T.I., Shishkanova T.I., Gromova E.V., Davydova E.A., Madonov K.S. Etiopathogenetic components of microcirculatory disorders as risk factors of preeclampsia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):202–215. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-19

Введение

Одним из наиболее тяжелых осложнений, входящих в группу гипертензивных расстройств беременности, является преэклампсия, частота которой

составляет от 2 до 8 %. Классическим критерием постановки диагноза является так называемая триада Цангемейстера, включающая повышение артериального давления (>140/90 мм рт.ст.), отеки и протеинурию во второй половине беременности [1, 2]. Однако преэклампсия вызывает гораздо более широкий спектр повреждений органов и систем органов, вовлекая в процесс сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, почки, печень и др.

Установлено, что преэклампсия является значимым фактором риска метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Согласно данным Американской ассоциации кардиологов возникновение сердечно-сосудистых осложнений значительно возрастает в группе женщин, перенесших преэклампсию. Так, риск развития хронической артериальной гипертензии выше в 3–4 раза, а риск возникновения заболеваний сердца и инсульта – в 2 раза – по сравнению с женщинами с нормальным течением гестации. Причем раннее начало и тяжелое течение преэклампсии ассоциировано со значительно более высокой частотой возникновения сердечно-сосудистой патологии [3]. Следовательно, гипертензивные расстройства беременности являются важным предиктором ряда сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Несмотря на актуальность проблемы вопросы этиологии преэклампсии и ее осложнений по-прежнему остаются недостаточно изучены. Многообразие симптомов и клинических проявлений преэклампсии позволяют предположить гетерогенные патофизиологические пути ее возникновения.

В настоящее время в литературе одним из патогенетических механизмов развития преэклампсии считается нарушение ремоделирования спиральных артерий. Результатом этого является повышение чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам, что негативно сказывается на маточно-плацентарном кровотоке, приводя к гипоксии и ишемии. Возникающая в ответ на гипоксические и ишемические процессы в плаценте эндотелиальная дисфункция вызывает высвобождение воспалительных факторов и запускает каскад гиперкоагуляционных нарушений, включая локальный микротромбоз, что еще больше ухудшает микроциркуляцию тканей [4, 5].

Кроме того, эндотелиальная дисфункция приводит к снижению биодоступности вазорелаксирующих факторов, таких как оксид азота (NO), и повышению активности перекисного окисления липидов и, как следствие, активных форм кислорода, усугубляющих окислительный стресс при беременности [6].

Общность патофизиологических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний и преэклампсии позволяет предположить наличие генетических предпосылок к развитию гемокоагуляционных нарушений и связанных с ними осложнений.

Цель исследования: изучить вклад гемостатических и оксидативных факторов в развитие микроциркуляторных нарушений при преэклампсии в ассоциации с полиморфизмом некоторых генов системы гемостаза и антиоксидантной системы.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование 173 пациенток, родоразрешенных на базе Мордовской республиканской центральной клини-

ческой больницы. Включение пациенток в исследование проходило по мере обращаемости и осуществлялось на основании клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2020). Критериями включения являлись добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании, возраст беременных с 18 до 45 лет, одноплодная беременность, срок гестации 22–41 неделя, отсутствие тяжелой соматической патологии. В соответствии с целями и задачами исследования все беременные были разделены на три группы. Первую группу составили 63 пациентки с умеренным течением преэклампсии. Вторая группа – 58 беременных с тяжелой преэклампсией. В третью группу (контрольную) вошли 52 пациентки с физиологическим течением гестации. Была проведена оценка показателей общего анализа крови и гемостазиограммы (анализаторы «Automatic Analyzer 912» (Hitachi, Япония), «CR-10» (Amelung, Германия), «EsyLyte AVL-9180» (AVL, США), «SYSMEX KX-21N» (Roch, Германия-Франция), уровень малонового диальдегида, продуктов метаболизма оксида азота, активность ферментов определяли стандартными биохимическими методами. Выполняли тромбоэластографию (TEG® 5000 (США)), оценку микроциркуляции (ЛАКК – 02 (Россия)), определение показателей липидного состава методом тонкослойной хроматографии и денситометрии (Model GS-670 (BIO-RAD, США)), исследование полимеразной цепной реакции некоторых генов системы гемостаза и антиоксидантной системы (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (США)). Все полученные данные были обработаны методами медицинской статистики Statictics 13.0.

Результаты

Нами были изучены основные показатели коагуляционных характеристик крови у беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Полученные результаты демонстрируют значительные изменения в системе гемостаза (рис. 1).

В группе беременных с умеренной преэклампсией было зафиксировано укорочение показателей протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 17,52 % ($p < 0,05$) и 17,65 % ($p < 0,05$) соответственно относительно контрольной группы. Аналогичные изменения отмечаются при тяжелом течении преэклампсии – показатели протромбинового времени и АЧТВ были укорочены на 36,42 % ($p < 0,05$) и 32,98 % ($p < 0,05$) соответственно относительно группы контроля и на 22,91 % ($p < 0,05$) и 18,62 % ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей при умеренной преэклампсии (ПЭ) соответственно. В то же время происходит снижение уровня антитромбина III и количество тромбоцитов в группе беременных с умеренной преэклампсией на 11,10 % ($p < 0,05$) и 15,11 % ($p < 0,05$) соответственно относительно группы контроля. Уровень фибриногена во второй группе превышает показатель контрольной группы на 7,94 % ($p < 0,05$). В группе беременных с тяжелой преэклампсией показатели антитромбина III и тромбоцитов были достоверно ниже показателей контрольной группы на 21,28 % ($p < 0,05$) и 29,94 % ($p < 0,05$) соответственно и аналогичных показателей при умеренной ПЭ на 11,46 % ($p < 0,05$) и 17,48 % ($p < 0,05$) соответственно.

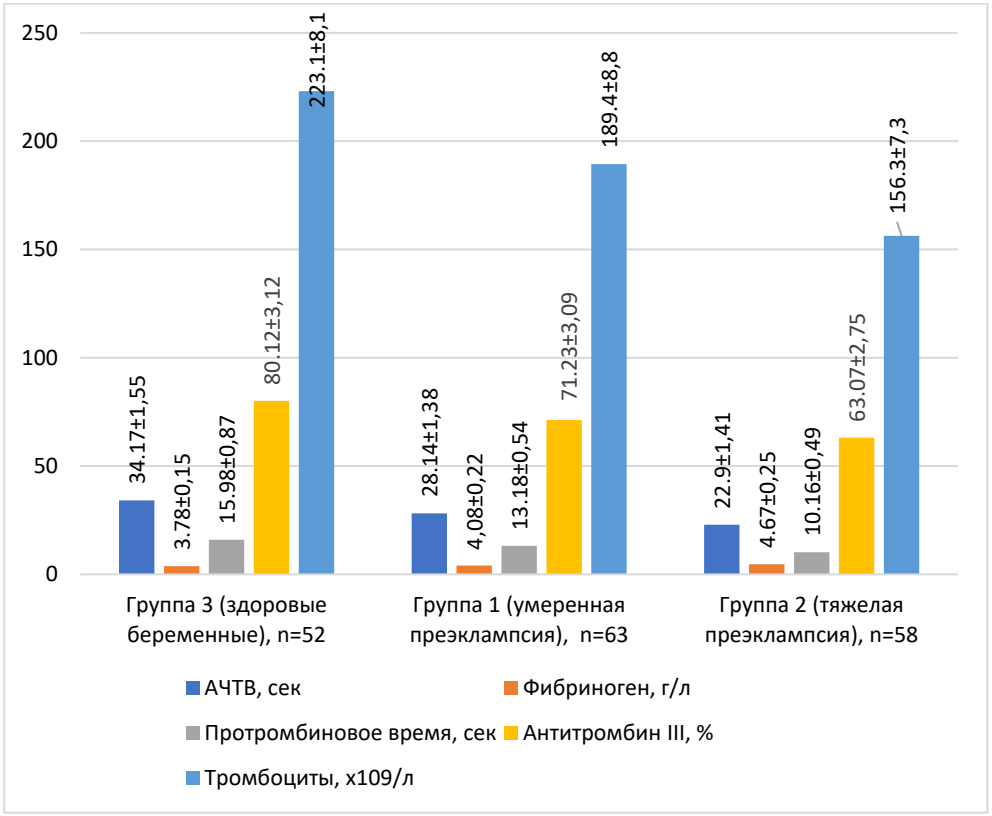


Рис. 1. Некоторые показатели гемостаза у беременных при ПЭ ($M \pm m$)

Достоверно значимые изменения гемостатических показателей были зарегистрированы методом тромбоэластографии (ТЭГ) (рис. 2).

При анализе состояния микроциркуляции в группе беременных с умеренным течением преэклампсии зафиксировано снижение показателя микроциркуляции, нейрогенного тонуса и индекса эффективности микроциркуляции на 11,97 % ($p < 0,05$), 19,66 % ($p < 0,05$) и 14,78 % ($p < 0,05$) соответственно относительно контрольной группы. Происходит статистически значимое увеличение показателя шунтирования на 25,23 % ($p < 0,05$) относительно третьей группы. Для тяжелого течения преэклампсии характерны более выраженные изменения вышеуказанных показателей на фоне повышения активности миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса и снижения влияния нейрогенного компонента.

Происходит значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов. На это указывает повышение уровня диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови на 75,00 % ($p < 0,05$) и 36,76 % ($p < 0,05$) соответственно относительно нормальных показателей в группе беременных с умеренной преэклампсией. Утяжеление течения преэклампсии приводит к значительному повышению аналогичных показателей на 100,00 % ($p < 0,05$) и 92,49 % ($p < 0,05$) соответственно. Наряду с этим было зафиксировано снижение антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) на 36,63 % ($p < 0,05$) в группе беременных с умеренной преэклампсией, и на 42,80 % ($p < 0,05$) при тяжелой форме относительно

группы контроля. Зарегистрировано снижение концентрации метаболитов оксида азота относительно третьей группы как при умеренной – на 10,29 % ($p < 0,05$), так и при тяжелой форме преэклампсии – на 29,41 % ($p < 0,05$). В первой группе отмечается повышение активности фосфолипазы А2 на 117,07 % ($p < 0,05$), при тяжелой – на 379,27 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы соответственно. Происходят существенные изменения липидного состава плазмы при преэклампсии, причем утяжеление патологии ассоциировано с более значимыми изменениями (рис. 3).

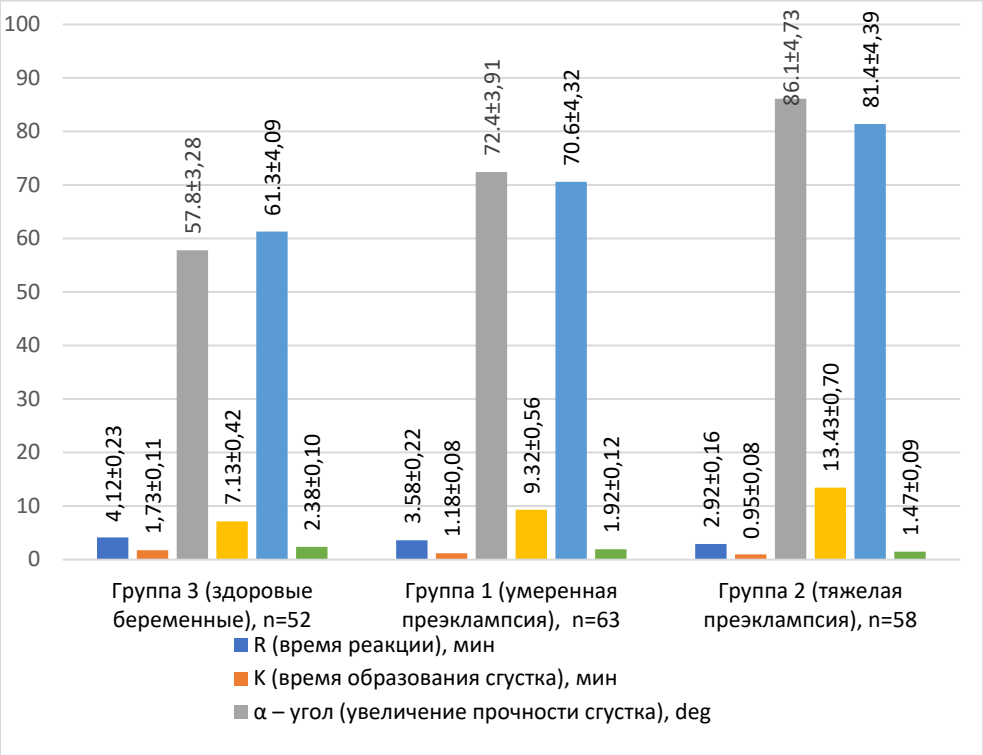


Рис. 2. Некоторые показатели гемостаза у беременных при ПЭ по данным тромбоэластографии ($M \pm m$)

Нами был проведен анализ молекулярно-генетических полиморфизмов генов системы гемостаза ((T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, (G(-455) A) FGB), а также антиоксидантных ферментов ((C47T) SOD2 (–262C/T) CAT, (313A> G) GSTP1) у беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

В группе женщин с умеренным течением преэклампсии распределение генотипов гена интегрина бета-3 (ITGB3) были следующими: генотип ТТ – 42,9 %, генотип ТС – 34,9 %, генотип СС – 22,2 % ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$ и OR = 3,0 (1,0–8,7)). Полиморфные варианты (C/C, C/T, T/T) гена интегрина альфа-2 (ITGA2) распределились следующим образом: 55,5; 27,0 и 17,5 % ($\chi^2 = 3,4$, $p = 0,06$ и OR = 2,83 (0,91–8,77)) соответственно, и генотип (G/G, G/A, A/A) гена фибриногена (FGB): 50,8; 31,7 и 17,5 % ($\chi^2 = 8,04$, $p = 0,05$ и OR = 4,43 (1,53–12,8)).

Обращает на себя внимание высокая распространенность полиморфных вариантов генов системы гемостаза при утяжелении патологии. Так, поли-

морфные варианты гена интегрина бета-3 (T1565T, T1565C и C1565C) составляют 20,7; 32,8 и 46,6 % при $\chi^2 = 5,84$, $p = 0,01$, OR = 5,29 (1,26–22,25) соответственно. Распространенность генетических вариантов (C807C, C807T и T807T) гена интегрина альфа-2 составила 20,7; 44,8 и 34,5 % ($\chi^2 = 20,0$, $p = 0,001$, OR = 12,5 (3,82–42,45)) соответственно, гена фибриногена (G(–455) G, G(–455)A и A(–455)A) – 15,5; 48,3 и 36,2 % ($\chi^2 = 24,3$, $p = 0,001$, OR = 42,0 (5,1–357,1)).

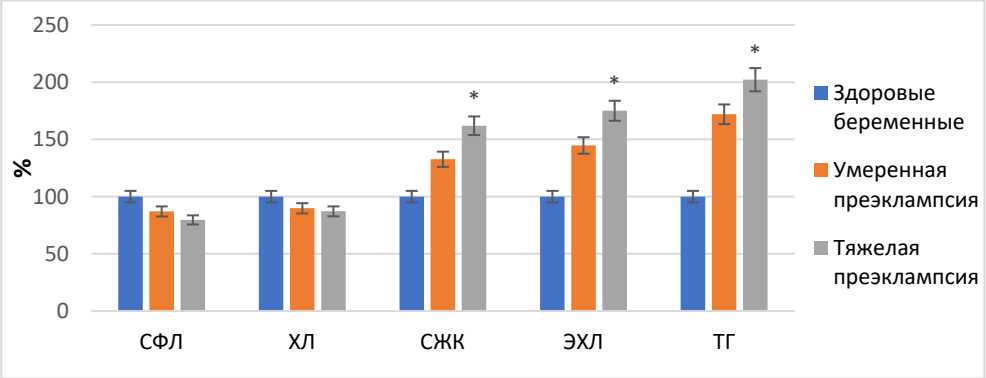


Рис. 3. Содержание основных фракций липидов (%) плазмы крови беременных при ПЭ (* – достоверность отличия показателя при тяжелой ПЭ от результата группы с умеренной ПЭ; СФЛ – суммарные фосфолипиды; ТГ – триацилглицеролы; ХЛ – холестерол; ЭХЛ – эфиры холестерола; СЖК – свободные жирные кислоты)

Частота полиморфных вариантов (C47C, C47T и T47T) гена супероксиддисмутазы составила 44,4; 30,2 и 20,6 % ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$, OR = 0,36 (0,13–1,03)) соответственно в группе беременных с умеренной преэклампсией. Во второй группе распределение вышеуказанных вариантов составило 51,7; 25,9 и 22,4 % ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$, OR = 0,28 (0,1–0,83)).

Распределение полиморфного маркера гена каталазы у беременных с преэклампсией разной степени тяжести было следующим: 20,6; 50,8 и 28,6 % ($\chi^2 = 6,96$, $p = 0,009$, OR = 3,78 (1,38–10,37)) в группе сравнения и 39,7; 43,1 и 17,2 % ($\chi^2 = 9,38$, $p = 0,003$, OR = 5,51 (1,78–17,09)) – в основной группе.

Частота полиморфных маркеров (313G>G, 313A>G и 313A>A) гена глутатион-S-трансферазы (GSTP1) при преэклампсии умеренной степени тяжести составляла 23,8; 44,4 и 31,7 % ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,02$, OR = 3,0 (1,11–8,06)), а при тяжелой степени – 23,8, 44,4 и 31,7 % ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,02$, OR = 3,0 (1,11–8,06)).

Таким образом, в группе пациенток, течение беременности которых осложнилось преэклампсией, происходит повышение частоты встречаемости патологических аллелей как генов системы гемостаза, так и антиоксидантных ферментов. Причем максимальная частота встречаемости патологических аллелей была ассоциирована с утяжелением патологии.

Обсуждение

Известно, что для нормально протекающей беременности характерно гиперкоагуляционное состояние крови, обусловленное увеличением прокоа-

гулянтного потенциала, подавлением эндогенных антикоагулянтов и угнетением фибринолитической системы. Данные изменения в процессе нормальной гестации обеспечивают низкий риск кровопотери в период инвазии цитотрофобласта, родов и послеродового периода [7, 8]. Исходно высокий риск тромботических осложнений усугубляется при присоединении осложнений в виде преэклампсии.

Нами было отмечено статистически значимое укорочение протромбинового времени и АЧТВ. Так, среднее протромбиновое время при физиологически протекающей беременности, умеренной и тяжелой преэклампсии составляет 15,98 ± 0,87; 13,18 ± 0,54 и 10,16 ± 0,49 с соответственно. Укорочение АЧТВ составляет 28,14 ± 1,38 и 22,90 ± 1,41 с во второй и третьей группах соответственно, в отличие от нормальных значений в контрольной группе (34,17 ± 1,55). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Bhutani N. и др. [9], которое показывает укорочение протромбинового времени по мере утяжеления патологии (10,9; 10,1 и 9,8 с соответственно), в то же время средние показатели АЧТВ в группе контроля и при преэклампсии различной степени тяжести составили 26,68; 26,71 и 26,25 с соответственно [5]. Уменьшение количества тромбоцитов, укорочение протромбинового времени и АЧТВ свидетельствуют о значительных нарушениях коагуляционного каскада. Более того, аналогичные изменения вышеуказанных гемостазиологических показателей характерны для проявления ДВС-синдрома [10–12].

В проведенном нами исследовании лабораторные изменения гемостаза нашли подтверждение методом ТЭГ. Показатели времени образования сгустка (K), α-угла и максимальной амплитуды (MA) отражают физические свойства кровяного сгустка – его относительную плотность и размеры – и коррелируют с уровнем фибриногена и тромбоцитов крови. В группе беременных с умеренной преэклампсией отмечается статистически значимое снижение показателей времени образования сгустка (K) и времени реакции (R) по сравнению с группой контроля – на 31,79 % ($p < 0,05$) и 13,11 % ($p < 0,05$) соответственно. В то же время показатели α-угла, максимальной амплитуды и прочности сгустка (G) были увеличены на 25,26 % ($p < 0,05$), 15,17 % ($p < 0,05$) и 30,72 % ($p < 0,05$) соответственно.

Полученные данные в совокупности с лабораторно зафиксированным повышением уровня фибриногена и снижением количества тромбоцитов позволяют предположить наличие значительных гиперкоагуляционных сдвигов, а также увеличение размеров и плотности кровяного сгустка у женщин с преэклампсией различной степени тяжести. Проведенное нами исследование согласуется с результатами других исследований [13–16]. Однако в работе Wang, M. и соавторов были продемонстрированы противоположные результаты исследований – у беременных с преэклампсией средние показатели R и K были выше, чем в контрольной группе, в то же время отмечалось снижение средних значений MA и α-угла [17]. Таким образом, патофизиологические изменения гемостаза при преэклампсии требуют дальнейших исследований.

Подтверждением активизации процессов клеточного повреждения и гиперкоагуляции служат показатели, отражающие свободнорадикальное окисления и ферментативной деградации липидов. Для физиологического течения гестации также характерны окислительные процессы. Более того, они

определяют один из механизмов инвазии цитотрофобласта. Однако в случае нормально протекающей беременности продукция свободных радикалов относительно не велика и контролируется системой антиоксидантной защиты [18–20]. При развитии преэклампсии происходит срыв адаптационных механизмов, что приводит к дисбалансу оксидантных и антиоксидантных компонентов. В проведенном нами исследовании зафиксировано статистически значимое снижение уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы на фоне повышения активности каталазы и фосфолипазы А2. Полученные нами данные соотносятся с другими исследованиями, которые указывают на низкую активность фермента СОД у женщин при преэклампсии [19]. В результате снижения ферментативной активности СОД происходит накопление высоких концентраций свободных радикалов, которые, взаимодействуя с оксидом азота, образуют пероксинитрит – мощный оксидантный фактор, тем самым усугубляя окислительные процессы. В свою очередь уменьшение концентрации оксида азота, являющегося важным вазорелаксирующим фактором, приводит к сужению сосудов и повышению артериального давления [19].

Замыкает порочный круг патогенеза ухудшение показателей микроциркуляции. В проведенном исследовании отмечается усиление миогенного компонента регуляции на фоне снижения нейрогенного тонуса при снижении показателя и индекса эффективности микроциркуляции, что в конечном счете и обусловливает ухудшение маточно-плацентарного кровотока.

Истощение антиоксидантной системы запускает каскад реакций, повреждающих липидный компонент клеточных мембран, в том числе форменных элементов и эндотелия. Нами было зафиксировано статистически значимое повышение уровня маркеров оксидативного стресса – ДК и МДА плазмы крови как в группе беременных с умеренной преэклампсией, так и при тяжелом течении данной патологии. В крови беременных отмечается повышение уровня липидных компонентов клеточных мембран: фосфолипидов, триацилглицеролов, холестерола, свободных жирных кислот как в группе умеренной, так и при тяжелой преэклампсии.

Более того, обзор современных литературных данных указывает на связь между уровнем МДА и артериального давления. Согласно последним данным уровень МДА достоверно выше у беременных женщин с преэклампсией, причем утяжеление патологии ведет к более значимому повышению МДА [21].

В проведенном нами исследовании были изучены генетические аспекты развития преэклампсии. Известно, что рецептором, ответственным за адгезию тромбоцитов к поверхности субэндотелиального коллагена, является интегрин альфа-2 (ITGA2). Полиморфизм гена C807T и гена ITGA2 вызывает структурные изменения вышеуказанного рецептора, что приводит к повышению скорости адгезии тромбоцитов и, как следствие, развитию тромботических осложнений [22–25]. В группе беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией отмечается высокая частота протромбогенных аллелей генов системы гемостаза, затрагивающих плазменный и тромбоцитарный гемостаз, что согласуется с исследованием И. Е. Бородиной и соавторов [23]. Кроме того, наши результаты согласуются с исследованиями Б. А. Бакирова и соавто-

ров, и подтверждают повышение адгезивных свойств тромбоцитов у пациентов с мутациями генов ITGA2 и ITGB3 [2]. Более того, в современной литературе встречается информация о том, что наличие гомо- или гетерозиготной мутации гена ITGB3 ассоциировано с резистентностью к антиагрегантному действию аспирина [12]. Наряду с полиморфизмом генов системы гемостаза происходят существенные изменения экспрессии генов антиоксидантной защиты. Происходит повышение гомозиготных вариантов C/C гена супероксиддисмутазы.

Заключение

Для преэклампсии характерны выраженные изменения коагуляционных свойств крови и интенсификация процессов перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению микроциркуляции в тканях и ухудшению маточно-плацентарного кровотока. Причем утяжеление патологии ассоциировано с более выраженными изменениями показателей данных расстройств. Степень изменений указанных патофизиологических компонентов сопряжена с полиморфизмом генов системы гемостаза и антиоксидантных ферментов. Таким образом, комплексная оценка гемостатических и оксидативных факторов при носительстве мутантных аллелей генов (T1565C) ITGB3, (C807T) ITGA2, (G(-455) A) FGB)), (–262C/T) CAT, (313A > G) GSTP1 может служить эффективным способом прогнозирования неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Список литературы

1. Kuklina E. V. Ayala C., Callaghan W. M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States // Obstetrics and gynecology. 2009. Vol. 6. P. 1299–1306.
2. Lisonkova S., Joseph K. S. [et al.]. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // American journal of obstetrics and gynecology. 2013. Vol. 6. P. 544–544.
3. Garovic V. D., Dechend R., Easterling T. [et al.]. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association // Hypertension. 2022. Vol. 2. P. 21–41.
4. Bremme K. A. Haemostatic changes in pregnancy // Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. 2003. Vol. 16, № 2. P. 153–168. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5
5. Papadakis E., Pouliakis A., Aktypi A. [et al.]. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature // Thrombosis Journal. 2019. Vol. 4. P. 23. doi: 10.1186/s12959-019-0213-9
6. Herur A., Aithala M., Das K. K. [et al.]. Interplay of Oxidative Stress and Nitric Oxide Synthase Gene Expression on Cardiovascular Responses in Preeclampsia // Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. 2022. Vol. 3. P. 214–219.
7. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. [et al.]. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // Chest. 2008. № 6. P. 844–886.
8. Raia-Barjat T., Edebiri O. [et al.]. Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022. Vol. 9.
9. Bhutani N., Jethani V., Jethani S. [et al.]. Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study // Annals of Medicine and Surgery. 2022. Vol. 80. P. 80.

10. Han C., Chen Y. Y., Dong J. F. Prothrombotic state associated with preeclampsia // Current Opinion in Hematology. 2021. Vol. 1, № 5. P. 323–330.
11. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // Journal of reproductive immunology. 2019. Vol. 1. P. 134–135. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // Journal of Reproductive Immunology. 2019. Vol. 134–135. P. 1–10.
13. Armstrong S., Fernando R., Ashpole K. [et al.] Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry // International Journal of Obstetric Anesthesia. 2011. № 4. P. 293–298.
14. Lidan H., Jianbo W., Liqin G. [et al.]. The Diagnostic Efficacy of Thrombelastography (TEG) in Patients with Preeclampsia and its Association with Blood Coagulation // Open Life Sci. 2019. Vol. 22, № 14. P. 335–341. doi: 10.1515/biol-2019-0037
15. Xie X., Wang M., Lu Y. [et al.]. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia // Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2021. Vol. 35, № 2. P. 23. doi: 10.1002/jcla.23623
16. Xu Z. H., Jiao J. R., Yang R. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism // Journal of International Medical Research. 2012. Vol. 40, № 1. P. 282–292. doi: 10.1177/147323001204000128
17. Wang M., Hu Z., Cheng Q. [et al.]. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019. Vol. 145, iss. 2. P. 170–175.
18. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. [et al.]. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases // International Journal of Molecular Sciences. 2018. № 5. P. 19.
19. Taravati A., Tohidi F. [et al.]. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. Vol. 6 (57). P. 779–790.
20. Lu J. X., Lu Z. Q., Zhang S. L., Zhi J., Chen Z. P., Wang W. X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals // Balkan medical journal. 2014. Vol. 31 (1). P. 55–59. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993
21. Taysi S., Tascan A. S., Ugur M. [et al.]. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2018. № 3 (19). P. 178–193.
22. Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Василец Л. М. [и др.]. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией // Казанский медицинский журнал. 2019. № 3. С. 386–391.
23. Бородина И. Э., Попов А. А., Шардина Л. А. [и др.]. Артериит Такаясу: ассоциация с полиморфизмами генов гемокоагуляции // Якутский медицинский журнал. 2019. Т. 2, № 66. С. 106–109.
24. Liu H., Wang Y., Zheng J. [et al.]. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Ibα VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis // The International Journal of Stroke. 2017. Vol. 12, № 1. P. 46–70. doi: 10.1177/1747493016672085
25. Reznik E. V, Shcherbakova E. S, Borisovskaya S. V. [et al.]. ST-elevation myocardial infarction, pulmonary embolism, and cerebral ischemic stroke in a patient with critically low levels of natural anticoagulants // Journal of Cardiology Cases. 2019. Vol. 21, № 3. P. 106–109. doi: 10.1016/j.jccase.2019.11.003

References

1. Kuklina E.V. Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2009;6:1299–1306.

2. Lisonkova S., Joseph K.S. et al. Incidence of preeclampsia: risk factors and out-comes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;6:544–544.
3. Garovic V.D., Dechend R., Easterling T. et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;2:21–41.
4. Bremme K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2003;16(2):153–168. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5
5. Papadakis E., Pouliakis A., Aktypi A. et al. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature. *Thrombosis Journal*. 2019;4:23. doi: 10.1186/s12959-019-0213-9
6. Herur A., Aithala M., Das K.K. et al. Interplay of Oxidative Stress and Nitric Oxide Synthase Gene Expression on Cardiovascular Responses in Preeclampsia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2022;3:214–219.
7. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;(6):844–886.
8. Raia-Barjat T., Edebiri O. et al. Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.
9. Bhutani N., Jethani V., Jethani S. et al. Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;80:80.
10. Han C., Chen Y.Y., Dong J.F. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Current Opinion in Hematology*. 2021;1(5):323–330.
11. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of reproductive immunology*. 2019;1:134–135. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;134–135:1–10.
13. Armstrong S., Fernando R., Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;(4):293–298.
14. Lidan H., Jianbo W., Liqin G. et al. The Diagnostic Efficacy of Thrombelastography (TEG) in Patients with Preeclampsia and its Association with Blood Coagulation. *Open Life Sci*. 2019;22(14):335–341. doi: 10.1515/biol-2019-0037
15. Xie X., Wang M., Lu Y. et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(2):23. doi: 10.1002/jcla.23623
16. Xu Z. H., Jiao J.R., Yang R. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(1):282–292. doi: 10.1177/147323001204000128
17. Wang M., Hu Z., Cheng Q. et al. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(2):170–175.
18. Aouache R., Biquard L., Vaiman D. et al. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;(5):19.
19. Taravati A., Tohidi F. et al. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;6(57):779–790.
20. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan medical journal*. 2014;31(1):55–59. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993

21. Taysi S., Tascan A.S., Ugur M. et al. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018;(3):178–193.
22. Shishkina E.A., Khlynova O.V., Vasilets L.M. et al. The significance of polymorphism S807T of the receptor gene to collagen ITGA2 and the aggregation activity of platelets in patients with arterial hypertension. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical journal*. 2019;(3):386–391. (In Russ.)
23. Borodina I.E., Popov A.A., Shardina L.A. et al. Takayasu's disease: Association with polymorphisms of hemocoagulation genes. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2019;2(66):106–109. (In Russ.)
24. Liu H., Wang Y., Zheng J. et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Ibα VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *The International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. doi: 10.1177/1747493016672085
25. Reznik E.V, Shcherbakova E.S, Borisovskaya S.V. et al. ST-elevation myocardial infarction, pulmonary embolism, and cerebral ischemic stroke in a patient with critically low levels of natural anticoagulants. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;21(3):106–109. doi: 10.1016/j.jccase.2019.11.003

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Ивановна Власова
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: v.t.i@bk.ru

Tat'yana I. Vlasova
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of normal and pathological physiology, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Татьяна Ивановна Шишканова
аспирант, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: shishkt@yandex.ru

Tat'yana I. Shishkanova
Postgraduate student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Елена Викторовна Громова
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: gromova-bx@yandex.ru

Elena V. Gromova
Doctor of medical sciences,professor, head of the sub-department of biological and pharmaceutical chemistry with the course of organization and management of pharmacy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Елена Александровна Давыдова
аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: lena-ivanova995@yandex.ru

Elena A. Davydova
Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Константин Сергеевич Мадонов
аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: mks-34@yandex.ru

Konstantin S. Madonov
Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.06.2023

Принята к публикации / Accepted 24.07.2023

УДК 616.988:578.834.1+616.34
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

Молекулярные механизмы повреждения кишечника при COVID-19 (обзор литературы)

О. А. Левашова[1], Т. И. Долгих[2], О. Н. Лесина[3], В. Г. Минеева[4], Н. И. Микуляк[5]

[1,2,3,4]Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия
[4]Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия
[5]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

[1]olga.lewashowa@yandex.ru, [2]dolgih-ti@mail.ru, [3]olesinasampe@mail.ru, [4]barashkina2009@yandex.ru, [5]normphys@mail.ru

Аннотация. У значительного числа пациентов с COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные проявления и одним из наиболее распространенных симптомов является диарея. До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. В качестве наиболее вероятных можно рассматривать следующие: повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в энтероцитах, нарушение механизмов аутофагии, патологические изменения микробиоты кишечника, развитие побочных эффектов противовирусных и антибактериальных препаратов. В представленном обзоре дана систематизация литературных данных по молекулярным механизмам повреждения желудочно-кишечного тракта, в том числе развитию диарейного синдрома у больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, молекулярные механизмы, кишечник, диарея, биомаркеры

Для цитирования: Левашова О. А., Долгих Т. И., Лесина О. Н., Минеева В. Г., Микуляк Н. И. Молекулярные механизмы повреждения кишечника при COVID-19 (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 216–231. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

Molecular mechanisms of intestinal damage in COVID-19 (literature review)

O.A. Levashova[1], T.I. Dolgikh[2], O.N. Lesina[3], V.G. Mineeva[4], N.I. Mikulyak[5]

[1,2,3,4]Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia
[4]Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia
[5]Penza State University, Penza, Russia

[1]olga.lewashowa@yandex.ru, [2]dolgih-ti@mail.ru, [3]olesinasampe@mail.ru, [4]barashkina2009@yandex.ru, [5]normphys@mail.ru

Abstract. Many patients with COVID-19 have gastrointestinal symptoms and diarrhea is of the most common ones. To date, there is no consensus about the mechanisms of COVID-

© Левашова О. А., Долгих Т. И., Лесина О. Н., Минеева В. Г., Микуляк Н. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

19-associated intestinal damage. The following can be considered as the most probable ones: increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in enterocytes; disruption of autophagy mechanisms; pathological changes in gut microbiota; development of side effects of antiviral and antibacterial drugs. This review provides a systematic review of the molecular mechanisms of gastrointestinal damage, including the development of diarrheal syndrome in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, molecular mechanisms, gut, diarrhea, biomarkers

For citation: Levashova O.A., Dolgikh T.I., Lesina O.N., Mineeva V.G., Mikulyak N.I. Molecular mechanisms of intestinal damage in COVID-19 (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):216–231. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) в январе 2020 г. был определен Всемирной организацией здравоохранения как новый коронавирус (2019-нКоВ), а заболевание названо коронавирусной болезнью 2019 г. (Coronavirus Diseases-2019, COVID-19). Изначально новая коронавирусная инфекция рассматривалась как болезнь, приводящая к острому респираторному синдрому, однако далее было показано, что вирус способен вызывать и внелегочные проявления [1, 2]. Помимо нарушения функции почек и печени, неврологических симптомов, у значительного числа пациентов с COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные проявления, одним из наиболее распространенных симптомов является диарея с частотой встречаемости от 2 до 79,1 % [3–5]. По данным других авторов, частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта составила 17,6 % в серии наблюдений, включающей 60 исследований и 4243 пациента [6]. Мета-анализ с участием 59 254 больных из 11 стран показал, что у 9 % всех включенных пациентов были симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [7].

В данном обзоре рассматриваются молекулярные механизмы повреждения кишечника, в том числе развитие диарейного синдрома у больных COVID-19.

Вирион коронавируса состоит из четырех структурных белков: оболочечных (E), мембранных (M), нуклеокапсидных (N) и спайковых (S) белков. Шиповидный белок S образует большие выступы на поверхности вируса, придавая ему вид короны, поэтому патоген получил соответствующее название. S-белок является самым крупным поверхностным протеином коронавируса, определяет растворимость вирусных частиц и, как следствие, контагиозность.

Известно, что SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, содержащий РНК с положительной цепью и на 80 % идентичный SARS-CoV. Оба вируса используют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) в качестве рецептора для проникновения в клетку [8]. Однако аффинность связывания АПФ2 с SARS-COV-2 в 10–20 раз выше, чем у SARS-COV [9]. Фермент представляет собой трансмембранный гликопротеин, обладающий карбоксипептидазной активностью. В 2000 г. открыт как гомолог АПФ и является составляющей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АПФ2 (EC.3.4.17.23) катализирует превращение ангиотензина-II до ангиотензина-(1–7) и ангиотензин-I до ангиотензина-(1–9). Несмотря на заметную гомологию с АПФ, он имеет противоположную по отношению к нему активность,

предотвращая вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II. Различают две формы фермента: мембрансвязанную, экспрессируемую в больших количествах пневмоцитами и энтероцитами, а также циркулирующую, растворимую.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку происходит посредством двух его функциональных субъединиц, ответственных за прикрепление к рецептору клетки-хозяина (субъединица S1) и слияние вирусной и клеточной мембран (субъединица S2). S-белок должен быть активирован трансмембранной сериновой протеазой-2 (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2), которая является кофактором АПФ2 [10] и способствует эндоцитозу вируса SARS-CoV-2 [11]. Расщепление S-белка происходит под действием фурина – внутриклеточной сериновой Ca2+-зависимой эндопептидазы. В состав субъединицы S1 входит рецепторсвязывающий домен (RBD), который обеспечивает взаимодействие с рецептором – АПФ2.

SARS-CoV-2 достаточно легко проникает в желудочно-кишечный тракт и выделяется со стулом. Нуклеиновая кислота вируса была обнаружена в кале почти у 54 % пациентов [12, 13]. Также РНК SARS-CoV-2 была выявлена в биопсиях пищевода, желудка, тонкой и толстой кишке [14], в ректальных мазках [15]. РНК вируса в образцах кала выявлялась у пациентов с COVID-19, даже после отрицательного результата мазка из верхних дыхательных путей [16]. Таким образом, показано, что желудочно-кишечный тракт является местом, куда SARS-CoV-2 легко проникает и высвобождается [17].

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. В качестве наиболее вероятных можно рассматривать следующие: повышенную экспрессию АПФ2 в энтероцитах, поскольку указанный фермент является единственным известным рецептором для проникновения вируса в клетку; нарушение механизмов аутофагии; патологические изменения микробиоты кишечника; развитие побочных эффектов противовирусных и антибактериальных препаратов.

Известно, что АПФ2 присутствует в большом количестве в слизистой оболочке кишечника и вирус может вызвать ее прямое повреждение, что приводит к повышению проницаемости, диарее и нарушению всасывания [18].

Помимо АПФ2, энтероциты экспрессируют TMPRSS2 [19, 20], причем оба фермента присутствуют в эпителиальных клетках верхнего отдела пищевода, в подвздошной и толстой кишке [21]. Учитывая, что проникновение вируса в клетку-хозяина осуществляется через АПФ2 с участием других энзимов – TMPRSS2 и фурина, в качестве нового противовирусного препарата против SARS-CoV-2 предлагается использовать комбинацию ингибиторов этих ферментов [22].

В щеточной каемке кишечника присутствуют так называемые М-клетки, которые участвуют в захватывании антигена из просвета кишечника и доставке их антигенпредставляющим клеткам. Активная репликация вируса приводит к разрушению М-клеток, что приводит к воспалению слизистой оболочки и диарее. Поскольку М-клетки разрушаются, SARS-CoV-2 избегает иммунного обнаружения посредством презентации антигена в лимфоидных фолликулах [23].

Важной частью механизма противовирусной защиты является аутофагия, имеющая большое значение для поддержания клеточного гомеостаза

клеток кишечника, удаления дефектных белков, вирусных частиц [24]. Нарушение регуляции генов, связанных с аутофагией при инфицировании SARS-CoV-2, вызывает значительное увеличение секреции цитокинов [25] и обусловливает развитие цитокинового шторма. Последний, в свою очередь, может вызывать тяжелую кишечную симптоматику, включая диарею. Кроме того, снижение синтеза некоторых белков киназного типа (mTOR), непосредственно участвующих в индукции аутофагии, приводит к уменьшению секреции антимикробных пептидов, что также способствует активной репликации вируса в кишечнике [24, 26].

В механизмах аутофагии принимает участие белок беклин (BECN1), положительно регулирующий этот процесс. В исследовании Okuyan H. M. и соавторов [27] показано, что BECN1 может служить прогностическим биомаркером при оценке тяжести COVID-19. Модуляция аутофагии, опосредованная BECN1, может иметь большое значение для улучшения клинических исходов COVID-19.

Соединения, запускающие аутофагию, снижают размножение SARS-CoV-2 в клетках легких и кишечника и потенциально могут выступать в качестве возможных способов лечения COVID-19 [28].

Особый интерес вызывают молекулярные основы кишечной проницаемости и патологические изменения, которые происходят при воздействии SARS-CoV-2 на энтероциты. Один из механизмов развития диарейного синдрома при COVID-19 включает участие виропоринов, представляющих собой небольшие порообразующие вирусные белки SARS-CoV-2 (белок E и Orf3a). Эти протеины образуют отверстия в мембране, вызывают нарушение обмена ионов в энтероцитах и, в конечном счете, приводят к возникновению диареи [29, 30]. Ионный дисбаланс приводит к активации инфламмасомы NRP3 (NOD, LRR и содержащей пириновый домен 3), что сопровождается секрецией провоспалительного цитокина – IL-1β, при этом индуцируется воспалительный ответ [30–32].

Одним из маркеров проницаемости кишечника является белок зонулин, регулирующий плотные контакты в кишечнике, в состав которых входят трансмембранные белки (окклюдины, клаудины, соединительные молекулы адгезии и др.). Он способен обратимо открывать внутриклеточные плотные соединения. В исследовании Hernández-Solis A. и соавторов [33] показано, что тяжелая форма COVID-19 связана с повышенной проницаемостью межклеточных контактов, дальнейшей транслокацией микробных продуктов в кровь и предлагается использование антагонистов зонулина в качестве возможных методов лечения тяжелой кишечной формы COVID-19 [34].

Один из возможных механизмов развития диареи при COVID-19 связан с транспортным белком – переносчиком аминокислот (нейтральным переносчиком аминокислот 1 – B0AT1) [35]. Экспрессия B0 AT1 на эпителиальных клетках кишечника зависит от коэкспрессии АПФ2. Этот белок участвует в Na+-зависимом транспорте триптофана, глютамина, лейцина и фенилаланина из кишечника в кровь по механизму симпорта. SARS-CoV-2, присоединяясь к комплексу ACE2-B0 AT1, может нарушать транспортировку аминокислот, изменить поглощение Na^+, что и приводит к развитию диареи [36]. Примечательно, что транспортируемые при помощи B0AT1 аминокислоты, такие как триптофан и глутамин, подавляют синтез провоспалительных цитокинов, поддерживают целостность плотных соединений кишечника, активи-

руют высвобождение антимикробных пептидов и модулируют аутофагию клеток слизистой оболочки в качестве защитных механизмов [37].

В последние годы в фокусе исследователей находятся сложные взаимоотношения между микробиотой и организмом человека, совокупность которых называют голобионтом. Микробиота кишечника человека состоит из 10^{14} резидентных микроорганизмов, которые включают бактерии, археи, вирусы и грибы [38]. В кишечных бактериях у здоровых людей преобладают актинобактерии следующих типов: *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [39]. В толстой кишке содержится чрезвычайно высокая плотность бактерий семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [40]. Кишечная микробиота играет ключевую роль в сложных биохимических процессах благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям.

Доказано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких благодаря перекрестному взаимодействию, которое называется «ось кишечник – легкие» [41]. Предполагается, что эта ось является двунаправленной: эндотоксины, микробные метаболиты могут воздействовать на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это может повлиять и на микробиоту кишечника [42].

Показано, что состав кишечной микробиоты пациентов с COVID-19 коррелирует с концентрациями в плазме некоторых цитокинов, хемокинов и маркеров воспаления, что позволяет предположить ее модулирующую роль в иммунном ответе хозяина и потенциально влиять на тяжесть и исходы заболевания [43].

Достаточно убедительно показана важнейшая роль бутиратпродуцирующих бактерий (БПБ) при инфекции COVID-19, некоторые виды которых (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ2 и потенциально препятствовать проникновению коронавируса через кишечник. Бутират представляет собой короткоцепочечную жирную кислоту, способную усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2 за счет повышения секреции муцинов и синтеза антимикробных пептидных дефенсинов [44].

В исследовании Zuo и соавторов [19] показано, что даже у пациентов с COVID-19, не получавших антибиотиков, во время госпитализации значительно изменяется кишечная микробиота с обогащением условно-патогенными микроорганизмами (включая *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides nordii*) и истощением полезных комменсалов по сравнению со здоровыми людьми. Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что микробиота кишечника играет ключевую роль в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [45]. У пациентов с COVID-19 установлена сопряженность сниженного содержания бактерий *B. dorei*, *F. prausnitzi* и повышенного количества *E. faecium* с более высокими баллами по ШОКС-КОВИД, что свидетельствует о патогномоничности данных таксономических изменений микрофлоры кишечника для лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [46].

При лечении пациентов с COVID-19 используются противовирусные препараты, антибиотики и кортикостероиды с известными побочными эффектами. Одним из основных является диарея, которую также можно оши-

бочно принять за симптом COVID-19. В зависимости от времени ее начала это может быть ранняя диарея, связанная с COVID-19, или поздняя, обусловленная приемом антибиотиков. В первом случае РНК вируса обнаруживается в образце кала, что указывает на то, что диарея вызвана самим вирусом. Однако в образце кала пациентов с поздней диареей вирусная РНК отсутствовала, что наводит на мысль о диарее, связанной с приемом антибиотиков.

Для разработки стратегии лечения и профилактики нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе и диарейного синдрома, у пациентов с COVID-19, необходимы эффективные меры, успех реализации которых напрямую зависит от методов и технологий лабораторной диагностики. На сегодня для оценки степени и тяжести повреждения кишечника в клинической практике активно идет поиск лабораторных биомаркеров. Основными направлениями для их поиска являются:

1) различные белки;

2) ДНК (включая мутации и маркеры метилирования);

3) РНК (в частности, микроРНК);

4) низкомолекулярные метаболиты (содержащие летучие органические соединения), обнаруживаемые метаболомными методами;

5) изменения в составе кишечного микробиома.

К числу достаточно известных биомаркеров относят кальпротектин – нейтрофильный белок, обнаруживаемый как в плазме, так и в кале, уровень которого значительно повышен при воспалительных заболеваниях кишечника [47]. Данный лабораторный показатель рассматривается в качестве неинвазивного маркера нейтрофильного воспаления кишечника. Фекальный кальпротектин хорошо коррелирует с гистологическим воспалением, обнаруженным при колоноскопии с биопсией. Исследования уровня этого нейтрофильного протеина подтверждают его потенциальную роль как биомаркера воспаления кишечника при COVID-19 [48, 49]. Также было показано, что высокий уровень фекального кальпротектина у пациентов с COVID-19 коррелирует с обнаружением SARS-CoV-2 в кале и, возможно, подтверждает гипотезу о том, что этот вирус может привести к воспалению кишечника и синдрому «дырявой кишки» [50].

Белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике (intestine fatty-acid-binding proteins, I-FABP), представляет собой цитозольный протеин с массой 15 кДа, он участвует в поглощении и транспортировке жирных кислот и экспрессируется энтероцитами. При нарушении целостности клеточной мембраны этот цитоплазматический белок высвобождается зрелыми энтероцитами и отражает степень повреждения кишечника. В исследовании Tyszko M. и соавторов [51] подчеркивается возможность использования уровня I-FABP для оценки степени повреждения стенки кишечника и прогнозирования смертности пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии.

Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые кишечными бактериями, также могут быть использованы в качестве маркера проницаемости кишечника [52].

За последнее десятилетие проведено значительное количество исследований, подтвердивших, что короткие некодирующие микроРНК (миРНК), в том числе циркулирующие в крови и фекальные, являются модуляторами

различных клеточных процессов через регуляцию экспрессии генов-мишеней. С современных позиций миРНК рассматриваются не только как биомаркеры в диагностике заболеваний, но перспективные мишени для терапии различных заболеваниях, включая кишечные [53].

К наиболее точным методам изучения микробиома относят секвенирование, которое включает в себя различные варианты: ампликонное, метагеномное и метатранскриптомное [54].

Таким образом, изучение молекулярных механизмов повреждения кишечника при COVID-19, несомненно, расширит не только понимание патогенеза, но и откроет новые возможности для разработки алгоритмов персонифицированного прогноза течения заболевания и подбора лекарственной терапии.

Список литературы

1. Khreefa Z., Barbier M. T., Koksal A. R., Love G., Del Valle L. Pathogenesis and Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection in the Intestine, Liver, and Pancreas // Cells. 2023. Vol. 12 (2). P. 262–285.
2. Wang M. K., Yue H. Y., Cai J., Zhai Y. J., Peng J. H., Hui J. F., Hou D. Y., Li W. P., Yang J. S. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review // World Journal of Clinical Cases. 2021. Vol. 9 (16). P. 3796–3813.
3. Жарова М. Е., Иваников И. О., Григорьева Ю. В., Никонов Е. Л., Кириллова Н. Ч., Владимирова Н. Н., Чичва А. Н., Андреева О. А. Диарейный синдром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Доказательная гастроэнтерология. 2022. Т. 11, № 4. С. 46–56.
4. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // Gut. 2020. № 69 (6). P. 997–1001.
5. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea // Life Sciences. 2020. Vol. 260. P. 118312.
6. Cheung K. S., Hung I. F. N., Chan P. P. Y., Lung K. C., Tso E., Liu R., Ng Y. Y., Chu M. Y., Chung T. W. H., Tam A. R., Yip C. C. Y., Leung K. H., Fung A. Y., Zhang R. R., Lin Y., Cheng H. M., Zhang A. J. X., To K. K. W., Chan K. H., Yuen K. Y., Leung W. K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis // Gastroenterology. 2020. № 159 (1). P. 81–95.
7. Borges do Nascimento I. J., Cacic N., Abdulazeem H. M. [et al.]. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9, iss. 4. P. 941.
8. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine // Cellular & Molecular Immunology. 2020. Vol. 17. P. 613–620.
9. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L, Abiona O., Graham B. S., McLellan J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // Science. 2020. Vol. 367 (6483). P. 1260–1263.
10. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020. Vol. 117 (13). P. 7001–7003.

11. Zang R., Castro G., McCune M. F. [et al.]. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // Science Immunology. 2020. Vol. 5 (47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
12. Gupta S., Parker J., Smits S., Underwood J., Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review // Colorectal Disease. 2020. Vol. 22 (6). P. 611–620.
13. da Silva F. A. F., de Brito B. B., Santos M. L. C., Marques H. S., da Silva Júnior R. T., de Carvalho L. S., de Sousa Cruz S., Rocha G. R., Correa Santos G. L., de Souza K. C., Maciel R. G. A., Lopes D. S., Silva N. O. E., Oliveira M. V., de Melo F. F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge // World Journal of Clinical Cases. 2021. Vol. 9 (28). P. 8280–8294.
14. Almeida J. F. M., Chehter E. Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? // Einstein (Sao Paulo). 2020. Vol. 18. P. eRW5909.
15. Zhang W., Du R. H., Li B., Zheng X. S., Yang X. L., Hu B., Wang Y. Y., Xiao G. F, Yan B., Shi Z. L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // Emerg Microbes Infect. 2020. Vol. 9 (1). P. 386–389.
16. Holshue M. L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K. H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S. I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M. A., Weldon W. C., Biggs H. M., Uyeki T. M., Pillai S. K. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States // The New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382 (10). P. 929–936.
17. da Silva F. A. F., de Brito B. B., Santos M. L. C., Marques H. S., da Silva Júnior R. T., de Carvalho L. S., de Sousa Cruz S., Rocha G. R., Correa Santos G. L., de Souza K. C., Maciel R. G. A., Lopes D. S., Silva N. O. E., Oliveira M. V., de Melo F. F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge // World Journal of Clinical Cases. 2021. Vol. 9 (28). P. 8280–8294.
18. Syed A., Khan A., Gosai F., Asif A., Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review // Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2020. Vol. 10, № 6. P. 523–528.
19. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G. C., Tso E. Y., Yeoh Y. K., Chen Z., Boon S. S., Chan F. K., Chan P. K., Ng S. C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 // Gut. 2021. Vol. 70 (2). P. 276–284.
20. Zang R., Gomez Castro M. F., McCune B. T., Zeng Q., Rothlauf P. W., Sonnek N. M., Liu Z., Brulois K. F., Wang X., Greenberg H. B., Diamond M. S., Ciorba M. A., Whelan S. P. J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // Science Immunology. 2020. Vol. 5 (47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
21. Zhang H., Shao B., Dang Q., Chen Z., Zhou Q., Luo H., Yuan W., Sun Z. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection with COVID-19 // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. P. 674074.
22. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andréo U., Evagelidis A., Derbali R. M., Huynh D. N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., Sutto-Ortiz P., Coutard B., Mapa C., Wilcoxen K., Decroly E., Pham T. N. Q., Cohen É. A., Seidah N. G. Erratum for Essalmani [et al.]. Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity // Journal of Virology. 2022. Vol. 96 (13). P. e0074522.
23. Hörnich B. F., Großkopf A. K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., Stahl-Hennig C., Hahn A. S. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-Mediated Cell-Cell Fusion Differ in Their Requirements for Receptor Expression and Proteolytic Activation // Journal of Virology. 2021. Vol. 95 (9). P. e00002-21.
24. Mao J., Lin E., He L., Yu J., Tan P., Zhou Y. Autophagy and Viral Infection // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019. Vol. 1209. P. 55–78.

25. Boroumand-Noughabi S., Khoshnegah Z., Amel Jamehdar S., Ayatollahi H., Sheikhi M., Rostami M., Keramati M. R. Deregulation of the Expression of Beclin1 and Light Chain 3(LC3), Autophagy-Related Genes, in COVID-19 Patients // Medical journal of the Islamic Republic of Iran. 2022. Vol. 36. P. 99.
26. de Oliveira A. P., Lopes A. L. F., Pacheco G., de Sá Guimarães Nolêto I. R., Nicolau L. A. D., Medeiros J. V. R. Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route // Medical Hypotheses. 2020. Vol. 144. P. 110243.
27. Okuyan H. M., Dogan S., Bal T., Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19 // Life Sciences. 2021. Vol. 278. P. 119596.
28. Gassen N. C., Papies J., Bajaj T., Emanuel J., Dethloff F., Chua R. L., Trimpert J., Heinemann N., Niemeyer C., Weege F., Hönzke K., Aschman T., Heinz D. E., Weckmann K., Ebert T., Zellner A., Lennarz M., Wyler E., Schroeder S., Richter A., Niemeyer D., Hoffmann K., Meyer T. F., Heppner F. L., Corman V. M., Landthaler M., Hocke A. C., Morkel M., Osterrieder N., Conrad C., Eils R., Radbruch H., Giavalisco P., Drosten C., Müller M. A. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals // Nature Communications. 2021. Vol. 12, № 1. doi: 10.1038/s41467-021-24007-w
29. Barrett K. E., Keely S. J. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects // Annual Review of Physiology. 2000. Vol. 62. P. 535–572.
30. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea // World Journal of Gastroenterology. 2021. Vol. 27 (23). P. 3208–3222.
31. Theobald S. J., Simonis A., Georgomanolis T., Kreer C., Zehner M., Eisfeld H. S., Albert M. C., Chhen J., Motameny S., Erger F., Fischer J., Malin J. J., Gräb J., Winter S., Pouikli A., David F., Böll B., Koehler P., Vanshylla K., Gruell H., Suárez I., Hallek M., Fätkenheuer G., Jung N., Cornely O. A., Lehmann C., Tessarz P., Altmüller J., Nürnberg P., Kashkar H., Klein F., Koch M., Rybniker J. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19 // EMBO Molecular Medicine. 2021. Vol. 13 (8). P. e14150.
32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepcidin and Ferroptosis // A Possible Unifying Hypothesis. F1000Res. 2022. Vol. 11. P. 102.
33. Hernández-Solis A., Güemes-González A. M., Ruiz-Gómez X., Álvarez-Maldonado P., Castañeda-Casimiro J., Flores-López A., Ramírez-Guerra M. A., Muñoz-Miranda O., Madera-Sandoval R. L., Arriaga-Pizano L. A., Nieto-Patlán A., Estrada-Parra S., Pérez-Tapia S. M., Serafín-López J., Chacón-Salinas R., Escobar-Gutiérrez A., Soria-Castro R., Ruiz-Sánchez B. P., Wong-Baeza I. IL-6, IL-10, sFas, granulysin and indicators of intestinal permeability as early biomarkers for a fatal outcome in COVID-19 // Immunobiology. 2022. Vol. 227 (6). P. 152288.
34. Llorens S., Nava E., Muñoz-López M., Sánchez-Larsen Á., Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. P. 665300.
35. Camargo S. M. R., Vuille-Dit-Bille R. N., Meier C. F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport // Clinical Science (London). 2020. Vol. 134 (21). P. 2823–2833.
36. Yang C., Xiao S. Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. Vol. 135. P. 111233.
37. Penninger J. M., Grant M. B., Sung J. J. Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection // Gastroenterology. 2021. Vol. 160. P. 39–46.
38. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S., Gordon J. I., Relman D. A., Fraser-Liggett C. M., Nelson K. E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // Science. 2006. Vol. 312 (5778). P. 1355–1359.

39. Villanueva-Millán M. J., Pérez-Matute P., Oteo J. A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity // Journal of Physiology and Biochemistry. 2015. Vol. 71, iss. 3. P. 509–525.
40. Hall A. B., Tolonen A. C., Xavier R. J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // Nature Reviews Genetics. 2017. Vol. 18 (11). P. 690–699.
41. Keely S., Talley N. J., Hansbro P. M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease // Mucosal Immunology. 2012. Vol. 5, № 1. P. 7–18.
42. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases // Cellular Microbiology. 2018. Vol. 20 (12). P. e12966.
43. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C., Zhang F., Liu Q., Li A. Y., Chung A. C., Cheung C. P., Tso E. Y., Fung K. S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S., Chow K. M., Ng S. S. S., Li T. C., Ng R. W., Yip T. C., Wong G. L., Chan F. K., Wong C. K., Chan P. K., Ng S. C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. 2021. Vol. 70 (4). P. 698–706.
44. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19 // Reviews in Medical Virology. 2021. Vol. 31 (5). P. 1–13.
45. Dickson R. P. The microbiome and critical illness // The Lancet Respiratory Medicine. 2016. Vol. 4 (1). P. 59–72.
46. Гуменюк Л. Н., Голод М. В., Силаева Н. В., Сорокина Л. Е., Ильясов С. С., Андрощук Н. А., Кривошапко О. Р., Велиляев А. М., Асанова Л. Н. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022. № 1. С. 23–30.
47. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease // Inflammatory Bowel Diseases. 2012. Vol. 18 (12). P. 2218–2224.
48. Долгих Т. И. Фекальные биомаркеры (трансферрин, гемоглобин, кальпротектин) в диагностике заболеваний кишечника // Терапевт. 2019. № 12. С. 20–24.
49. Adriana D. N., Sugihartono T., Nusi I. A., Setiawan P. B., Purbayu H., Maimunah U., Kholili U., Widodo B., Thamrin H., Vidyani A., Maulahela H., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Role of fecal calprotectin as a hypoxic intestinal damage biomarker in COVID-19 patients // Gut Pathogens. 2022. Vol. 14 (1). P. 34.
50. Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A. W., Gobbo Y., Luppino D., Macor P., Segat L., Koncan R., D'Agaro P., Valentini M., Crocé L. S., Ruscio M., Luzzati R. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study // World Journal of Gastroenterology. 2021. Vol. 27 (22). P. 3130–3137.
51. Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylińska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients // Pathogens. 2022. Vol. 11 (12). P. 1526.
52. Jaworska K., Konop M., Bielinska K., Hutsch T., Dziekiewicz M., Banaszkiewicz A., Ufnal M. Inflammatory bowel disease is associated with increased gut-to-blood penetration of short-chain fatty acids: A new, non-invasive marker of a functional intestinal lesion // Experimental Physiology. 2019. Vol. 104 (8). P. 1226–1236.
53. Sarshar M. Scribano D., Ambrosi C., Palamara A. T., Masotti A. Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12 (8). P. 2174.
54. Qian X. B., Chen T., Xu Y. P., Chen L., Sun F. X., Lu M. P., Liu Y. X. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis // Chinese Medical Journal. 2020. Vol. 133 (15). P. 1844–1855.

References

1. Khreefa Z., Barbier M.T., Koksal A.R., Love G., Del Valle L. Pathogenesis and Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection in the Intestine, Liver, and Pancreas. *Cells*. 2023;12(2):262–285.
2. Wang M.K., Yue H.Y., Cai J., Zhai Y.J., Peng J.H., Hui J.F., Hou D.Y., Li W.P., Yang J.S. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(16):3796–3813.
3. Zharova M.E., Ivanikov I.O., Grigor'eva Yu.V., Nikonov E.L., Kirillova N.Ch., Vladimirova N.N., Chichva A.N., Andreeva O.A. Diarrhea syndrome in patients with a new coronavirus infection. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence gastroenterology*. 2022;11(4):46–56. (In Russ.)
4. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;(69):997–1001.
5. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sciences*. 2020;260:118312.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;(159):81–95.
7. Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):941.
8. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:613–620.
9. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L, Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263.
10. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(13):7001–7003.
11. Zang R., Castro G., McCune M.F. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science Immunology*. 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
12. Gupta S., Parker J., Smits S., Underwood J., Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review. *Colorectal Disease*. 2020;22(6):611–620.
13. da Silva F.A.F., de Brito B.B., Santos M.L.C., Marques H.S., da Silva Júnior R.T., de Carvalho L.S., de Sousa Cruz S., Rocha G.R., Correa Santos G.L., de Souza K.C., Maciel R.G.A., Lopes D.S., Silva N.O.E., Oliveira M.V., de Melo F.F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8280–8294.
14. Almeida J.F.M., Chehter E.Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRW5909.
15. Zhang W., Du R.H., Li B., Zheng X.S., Yang X.L., Hu B., Wang Y.Y., Xiao G.F, Yan B., Shi Z.L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–389.

16. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S.I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M.A., Weldon W.C., Biggs H.M., Uyeki T.M., Pillai S.K. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):929–936.
17. da Silva F.A.F., de Brito B.B., Santos M.L.C., Marques H.S., da Silva Júnior R.T., de Carvalho L.S., de Sousa Cruz S., Rocha G.R., Correa Santos G.L., de Souza K.C., Maciel R.G.A., Lopes D.S., Silva N.O.E., Oliveira M.V., de Melo F.F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8280–8294.
18. Syed A., Khan A., Gosai F., Asif A., Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2020;10(6):523–528.
19. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., Chen Z., Boon S.S., Chan F.K., Chan P.K., Ng S.C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276–284.
20. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W., Sonnek N.M., Liu Z., Brulois K.F., Wang X., Greenberg H.B., Diamond M.S., Ciorba M.A., Whelan S.P.J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science Immunology*. 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
21. Zhang H., Shao B., Dang Q., Chen Z., Zhou Q., Luo H., Yuan W., Sun Z. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:674074.
22. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andréo U., Evagelidis A., Derbali R.M., Huynh D.N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., Sutto-Ortiz P., Coutard B., Mapa C., Wilcoxen K., Decroly E., Pham T.N.Q., Cohen É.A., Seidah N.G. Erratum for Essalmani et al. Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity. *Journal of Virology*. 2022;96(13):e0074522.
23. Hörnich B.F., Großkopf A.K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., Stahl-Hennig C., Hahn A.S. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-Mediated Cell-Cell Fusion Differ in Their Requirements for Receptor Expression and Proteolytic Activation. *Journal of Virology*. 2021;95(9):e00002-21.
24. Mao J., Lin E., He L., Yu J., Tan P., Zhou Y. Autophagy and Viral Infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1209:55–78.
25. Boroumand-Noughabi S., Khoshnegah Z., Amel Jamehdar S., Ayatollahi H., Sheikhi M., Rostami M., Keramati M.R. Deregulation of the Expression of Beclin1 and Light Chain 3(LC3), Autophagy-Related Genes, in COVID-19 Patients. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2022;36:99.
26. de Oliveira A.P., Lopes A.L.F., Pacheco G., de Sá Guimarães Nolêto I.R., Nicolau L.A.D., Medeiros J.V.R. Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110243.
27. Okuyan H.M., Dogan S., Bal T., Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19. *Life Sciences*. 2021;278:119596.
28. Gassen N.C., Papies J., Bajaj T., Emanuel J., Dethloff F., Chua R.L., Trimpert J., Heinemann N., Niemeyer C., Weege F., Hönzke K., Aschman T., Heinz D.E., Weckmann K., Ebert T., Zellner A., Lennarz M., Wyler E., Schroeder S., Richter A., Niemeyer D., Hoffmann K., Meyer T.F., Heppner F.L., Corman V.M., Landthaler M., Hocke A.C., Morkel M., Osterrieder N., Conrad C., Eils R., Radbruch H., Giavalisco P., Drosten C., Müller M.A. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals. *Nature Communications*. 2021;12(1). doi: 10.1038/s41467-021-24007-w

29. Barrett K.E., Keely S.J. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annual Review of Physiology*. 2000;62:535–572.
30. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.I.I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(23):3208–3222.
31. Theobald S.J., Simonis A., Georgomanolis T., Kreer C., Zehner M., Eisfeld H.S., Albert M.C., Chhen J., Motameny S., Erger F., Fischer J., Malin J.J., Gräb J., Winter S., Pouikli A., David F., Böll B., Koehler P., Vanshylla K., Gruell H., Suárez I., Hallek M., Fätkenheuer G., Jung N., Cornely O.A., Lehmann C., Tessarz P., Altmüller J., Nürnberg P., Kashkar H., Klein F., Koch M., Rybniker J. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(8):e14150.
32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sial-ic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepcidin and Ferroptosis. *A Possible Unifying Hy-pothesis. F1000Res*. 2022;11:102.
33. Hernández-Solis A., Güemes-González A.M., Ruiz-Gómez X., Álvarez-Maldonado P., Castañeda-Casimiro J., Flores-López A., Ramírez-Guerra M.A., Muñoz-Miranda O., Madera-Sandoval R.L., Arriaga-Pizano L.A., Nieto-Patlán A., Estrada-Parra S., Pérez-Tapia S.M., Serafín-López J., Chacón-Salinas R., Escobar-Gutiérrez A., Soria-Castro R., Ruiz-Sánchez B.P., Wong-Baeza I. IL-6, IL-10, sFas, granulysin and indicators of intestinal permeability as early biomarkers for a fatal outcome in COVID-19. *Immunobiology*. 2022;227(6):152288.
34. Llorens S., Nava E., Muñoz-López M., Sánchez-Larsen Á., Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:665300.
35. Camargo S.M.R., Vuille-Dit-Bille R.N., Meier C.F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport. *Clinical Science (London)*. 2020;134(21):2823–2833.
36. Yang C., Xiao S.Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;135:111233.
37. Penninger J.M., Grant M.B., Sung J.J.Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology*. 2021;160:39–46.
38. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359.
39. Villanueva-Millán M.J., Pérez-Matute P., Oteo J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2015;71(3):509–525.
40. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(11):690–699.
41. Keely S., Talley N.J., Hansbro P.M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology*. 2012;5(1):7–18.
42. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*. 2018;20(12):e12966.
43. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S. S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706.
44. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(5):1–13.

45. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(1):59–72.
46. Gumenyuk L.N., Golod M.V., Silaeva N.V., Sorokina L.E., Il'yasov S.S., Androshchuk N.A., Krivoshapko O.R., Velilyaev A.M., Asanova L.N. Changes in the intestinal microbiots and their relationship with the severity of the disease and some indicators of the cytokine profile in patients with COVID-19. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(1):23–30. (In Russ.)
47. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(12):2218–2224.
48. Dolgikh T.I. Fecal biomarkers (transferrin, hemoglobin, calprotectin) in the diagnosis of intestinal diseases. *Terapevt = Therapist*. 2019;(12):20–24. (In Russ.)
49. Adriana D.N., Sugihartono T., Nusi I.A., Setiawan P.B., Purbayu H., Maimunah U., Kholili U., Widodo B., Thamrin H., Vidyani A., Maulahela H., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Role of fecal calprotectin as a hypoxic intestinal damage biomarker in COVID-19 patients. *Gut Pathogens*. 2022;14(1):34.
50. Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D., Macor P., Segat L., Koncan R., D'Agaro P., Valentini M., Crocé L.S., Ruscio M., Luzzati R. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(22):3130–3137.
51. Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylińska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2022;11(12):1526.
52. Jaworska K., Konop M., Bielinska K., Hutsch T., Dziekiewicz M., Banaszkiewicz A., Ufnal M. Inflammatory bowel disease is associated with increased gut-to-blood penetration of short-chain fatty acids: A new, non-invasive marker of a functional intestinal lesion. *Experimental Physiology*. 2019;104(8):1226–1236.
53. Sarshar M. Scribano D., Ambrosi C., Palamara A.T., Masotti A. Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2174.
54. Qian X.B., Chen T., Xu Y.P., Chen L., Sun F.X., Lu M.P., Liu Y.X. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(15):1844–1855.

Информация об авторах / Information about the authors

Ольга Анатольевна Левашова
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Ol'ga A. Levashova
Candidate of biological sciences, associate professor, associate professor of the sub-department of medical microbiology and laboratory medicine, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: olga.lewashowa@yandex.ru

Татьяна Ивановна Долгих
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Tat'yana I. Dolgikh
Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of medical microbiology and laboratory medicine, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: dolgih-ti@mail.ru

Ольга Николаевна Лесина
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Ol'ga N. Lesina
Candidate of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of infectious diseases, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: olesinasampe@mail.ru

Валерия Геннадьевна Минеева
врач-инфекционист, заведующий инфекционным боксированным отделением № 1, Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи (Россия, г. Пенза, ул. Куйбышева / Красная, 33а/23); аспирант, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Valeriya G. Mineeva
Infectious disease doctor, head of the infectious boxing department No. 1, Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid (33a/23 Kuibysheva/Krasnaya street, Penza, Russia); postgraduate student, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: barashkina2009@yandex.ru

Надежда Ивановна Микуляк
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

Nadezhda I. Mikulyak
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of human physiolgy, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

E-mail: normphys@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 28.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.04.2023

Принята к публикации / Accepted 04.05.2023

УДК 616.151.5
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19

Н. И. Микуляк[1], И. А. Сорокин[2], Л. А. Сорокина[3], А. С. Кинзирский[4], Е. Д. Костригина[5]

[1,2,4,5]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
[3]Областная психиатрическая больница имени К. Р. Евграфова, Пенза, Россия

[1]normphys@mail.ru, [2]iluh30072001@yandex.ru, [3]sorlora@mail.ru, [4]akinz@inbox.ru, [5]kostriginaed1987@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели*. Впервые о присутствии крупных тромбоцитов в сосудах легких сообщал Ашофф еще в 1893 г. Несколько позже было обнаружено, что до половины всего пула тромбоцитов крови может образовываться за счет тромбопоэтических клеток, осевших в легочных капиллярах. Из-за особенности развития цитокинового шторма при COVID-19 легочные тромбоциты могут играть значимую роль в развитии тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с летальным исходом. Помимо этого, существует большое количество клинических состояний, при которых также обнаруживают тромбоциты крупных размеров. Молодые крупные тромбоциты содержат большое количество гранул с такими цитокинами, как RANTES, IL-1β и др., которые способствуют выбросу других провоспалительных цитокинов, стимулирующих еще больший синтез тромбоцитов. Цель нашего исследования заключалась в сравнении изменения тромбоцитарных индексов у пациентов, умерших и выживших после коронавирусной инфекции. *Материалы и методы*. Было проанализировано 149 результатов тромбоцитарных индексов общего анализа крови у 94 пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией. Полученные результаты разделены на три группы: умершие от COVID-19, выживших после COVID-19 того же, более старшего возраста и выживших после COVID-19 младшего возраста. Рассматривались следующие тромбоцитарные индексы: PLT, MPV, PDW, P-LCR. *Результаты и выводы*. У умерших пациентов (70,6 ± 11,4 года) наблюдалось снижение количества тромбоцитов ($p < 0,01$), а также повышение индексов PDW, P-LCR ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами, выжившими после COVID-19, что указывает как на процентное, так и на абсолютное увеличение фракции крупных тромбоцитов. Присутствие макротромбоцитов у умерших пациентов указывает на их увеличение в динамике, что дает возможность к ее своевременному скринингу и предиктированию развития тромбоэмболических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: макротромбоциты, COVID-19, тромбозы, P-LCR, PDW, PLT, MPV

Для цитирования: Микуляк Н. И., Сорокин И. А., Сорокина Л. А., Кинзирский А. С., Костригина Е. Д. Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 232–241. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Pathogenetic significance of large forms of platelets in complication of COVID-19

N.I. Mikulyak[1], I.A. Sorokin[2], L.A. Sorokina[3], A.S. Kinzirskiy[4], E.D. Kostrigina[5]

© Микуляк Н. И., Сорокин И. А., Сорокина Л. А., Кинзирский А. С., Костригина Е. Д., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

[1,2,4,5]Penza State University, Penza, Russia
[3]K.R. Evgrafov Regional Psychiatric Hospital, Penza, Russia
[1]normphys@mail.ru, [2]iluh30072001@yandex.ru, [3]sorlora@mail.ru,
[4]akinz@inbox.ru, [5]kostriginaed1987@yandex.ru

Abstract. *Background*. The presence of large platelets in the pulmonary vessels was first reported by Aschoff as early as 1893. Somewhat later it was discovered that up to half of the entire blood platelet pool could be formed by thrombopoietic cells deposited in the pulmonary capillaries. Because of the nature of the cytokine storm in COVID-19, pulmonary platelets may play a significant role in the development of fatal thromboembolic complications. In addition, there are a large number of clinical conditions in which large platelets are also found. Young large platelets contain a large number of granules with cytokines such as RANTES, IL-1β, etc., which contribute to the release of other pro-inflammatory cytokines that stimulate even more platelet synthesis. The purpose of the study is to compare changes in platelet indices in patients who died and died from coronavirus infection. *Materials and methods.* 149 results of platelet indices of the general blood count were analysed in 94 patients with identified coronavirus infection. The results were divided into 3 groups: those who died of COVID-19, those who did not die of COVID-19 of the same, older age and those who did not die of COVID-19 of younger age. The following platelet indices were considered: PLT, MPV, PDW, P-LCR. *Results and conclusions*. The deceased patients (70,6 ± 11,4 years old) had lower platelet count ($p<0,01$) and higher PDW, P-LCR indices ($p<0,05$) compared to the patients who didn't die from COVID-19, which indicates both percentage and absolute increase of the large platelet fraction. In the study, we looked at changes in several platelet indices: PLT, MPV, PDW, P-LCR in patients with COVID-19. Deceased patients (70.6 ± 11.4 years) showed decreased platelet count ($p<0.01$) and increased PDW, P-LCR indices, compared to patients who did not die from COVID-19.
Conclusions. The presence of macrothrombocytes in deceased patients indicates their increase over time, providing an opportunity for its timely screening and predicting the development of thromboembolic complications pro COVID-19.

Keywords: macrothrombocytes, COVID-19, thrombosis, P-LCR, PDW, PLT, MPV

For citation: Mikulyak N.I., Sorokin I.A., Sorokina L.A., Kinzirskiy A.S., Kostrigina E.D. Pathogenetic significance of large forms of platelets in complication of COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):232–241. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Введение

Внутрисосудистые мегакариоциты в легких впервые описал Людвиг Ашофф в 1893 г. в своей работе «О капиллярной эмболии, вызванной гигантскими клетками». В 1937 г. Генри Хауэлл в работе «Производство кровяных тромбоцитов в легких» впервые представил концепцию о том, что производство тромбоцитов осуществляется преимущественно в легочной ткани. Результаты последующих работ показали, что подобная концепция является достаточно противоречивой, однако не безосновательной. Было установлено, что у людей можно обнаружить в 10 раз больше количество интактных мегакариоцитов и на 30 % больше тромбоцитов при заборе крови из легочной артерии, чем из крови, полученной из аорты. Помимо этого, многочисленные клинические исследования еще в прошлом веке показали, что мегакариоциты являются мигрирующими и способны выходить в системный кровоток через синусоиды костного мозга [1, 2]. Некоторые исследователи и в наше время придерживаются уже несколько развернутой концепции о том, что продукция

тромбоцитов в легких может составлять до 50 % или превышать таковую в красном костном мозге и быть достаточной для поддержания нормального функционирования свертывающей системы и сосудов [3–5].

В 1969 г. Ингрэм и Куперсмит первыми описали особый тип тромбоцитов, образующихся после острой кровопотери, в которых после окрашивания метиленовым синим появлялись точечные уплотнения. Они назвали их «сетчатые», или ретикулярные, тромбоциты (РТ) [1]. Как показали дальнейшие исследования, РТ встречаются при многочисленных и различных патологиях. Так, у мышей в модели дифтерийного токсина возникала глубокая тромбоцитопения, которая обеспечивала большое количество РТ после восстановления тромбоцитопоэза [6]. Многие авторы также обращают внимание на присутствие мегакариоцитов в сосудах микроциркуляторного русла в легких при сепсисе, циррозе печени и кровотечении из расширенных вен пищевода [3]. Было показано, что повышенное количество РТ связано с повышенным риском основных неблагоприятных сердечных событий, включая смерть [7, 8]. Повышение РТ также наблюдалось при фибриляции предсердий [9].

Современные исследования показали, что эти молодые тромбоциты больше по размеру, имеют более высокий уровень поверхностных маркеров активации и, таким образом, способствуют образованию агрегатов тромбоцитов [10–12]. Так, в ряде исследований была показана связь между более высокой реактивностью тромбоцитов и более высоким уровнем поверхностных маркеров активации. Было продемонстрировано ухудшение антитромбоцитарного ответа на АСА и P2Y12-ингибиторы у пациентов с возрастающим количеством РТ [10, 13, 14]. Кроме того, РТ содержат больше α-гранул и больше митохондрий, что сохранялось и после нормализации размера клеток. α-гранулы хранятся внутри тромбоцитов и при активации высвобождают свое содержимое: интегральные мембранные белки, факторы коагуляции, белки адгезии и хемокины. В РТ был повышен уровень Р-селектина (SELP), хранящегося в α-гранулах, и экспрессируемого на поверхности клетки при активации тромбоцитов. Несколько транскриптов из семейства интегринов (ITGA2B/CD41 и ITGB3/CD61), формирующих рецептор фибриногена, и тубулинов (TUBB1, TUBA4A), являющихся важными регуляторами формы клеток, были повышены в РТ. Соответственно образование псевдоподий при активации было более выражено у РТ по сравнению с не РТ. В целом эти особенности позволяют предположить, что РТ обладают более высоким реактивным потенциалом [15].

При COVID-19, так же как и при других воспалительных заболеваниях, описанных выше, характерно снижение уровня тромбоцитов, ассоциированное с развитием тромботических осложнений и летальным исходом. При этом развитие острой тромбоцитопении ($<100 \times 10^9$/л) было характерно как для пациентов, перенесших COVID-19 в палате и реанимации, так и для умерших пациентов. В то время как крупные агрегаты тромбоцитов (7–30 клеток) были заметны на всех пленках крови пациентов отделения интенсивной терапии. Этого не было обнаружено ни на одной из пленок крови стабильных пациентов. При этом объем тромбоцитов был увеличен всего на 0,35 fL [16].

Кроме того, мегакариоциты являются богатым источником цитокинов и факторов роста, которые способны влиять на воспалительные или фиброз-

ные заболевания легких. Было показано, что тромбоцитарные цитокины, такие как RANTES, IL-1β и др., активируют моноциты и нейтрофилы, способствуя развитию нетоза с нарушением эндотелия и созданием протромботического статуса в сосудах легких [17]. Механическая вентиляция может усугубить этот процесс и привести к усилению воспаления, так как раздувание и сдувание легких может вызвать расщепление тромбоцитов и высвобождение провоспалительных частиц. Этот процесс может усиливать эффект цитокинового шторма, наблюдаемого при COVID-19, что приведет к усилению печеночной продукции тромбопоэтина, например посредством IL-6, увеличение продукции которого ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями [18, 19].

Цель работы – рассмотреть изменения тромбоцитарных индексов у пациентов, умерших и выживших после коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Ретроспективно было исследовано 149 результатов тромбоцитарных индексов общего анализа крови (*m*) у 94 пациентов (*n*) с выявленной коронавирусной инфекцией на базе Областной психиатрической больницы имени К. Р. Евграфова. Все результаты были разделены на три группы: пациенты, умершие от COVID-19 ($n = 10$; $m = 27$); выжившие после COVID-19 того же возраста ($n = 40$; $m = 61$); выжившие после COVID-19 младшего возраста ($n = 44$; $m = 61$). В качестве тромбоцитарных индексов были выбраны: PLT – абсолютное содержание тромбоцитов в анализе крови; MPV – средний размер тромбоцитов; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, показатель гетерогенности тромбоцитов; P-LCR – процент содержания крупных тромбоцитов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ MicrosoftOffice. Для предоставления результатов производился расчет среднего значения (M) и отклонения по выборке (σ). Результаты предоставлялись как ($M \pm \sigma$). Значимость оценивалась с использованием *t*-критерия (Стьюдента) при доверительном интервале 95 и 99 %. Для нахождения взаимосвязи групповых изменений использовался коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты

Средний возраст для группы умерших от COVID-19 составил 70,6 ± 11,4 года, при этом минимальным возрастом, при котором наблюдался летальный исход, являлся 51 год. Данный возраст послужил границей, по которой мы разделили группу выживших после COVID-19 пациентов на младший (36,3 ± 10) и старший (64,0 ± 9,2) возраст. Разница между PLT ($p < 0,01$), PDW и P-LCR ($p < 0,05$) являлась значимой. В то время как была заметна разница между MPV в 0,4 fL, которая, однако, не была значимой (табл. 1).

Тромбоцитопения ($<150 \times 10^9$/л) развивалась у умерших от COVID-19 в 50 % всех случаев, у выживших (64,0 ± 9,2 года) в 12,5 % и (36,3 ± 10 года) в 25 % всех случаев соответственно.

На примере точечной диаграммы заметно, что большая часть результатов сосредоточилась в центральной части. Однако часть результатов пациентов, выживших после COVID-19, распределилась в сторону увеличения ко-

личества тромбоцитов ($p < 0,01$) и уменьшения размера ($p < 0,05$), в то время как часть результатов пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, находится в области низкого числа тромбоцитов и большего размера (рис. 1).

Таблица 1

Индексы тромбоцитов при COVID-19

Показатель	Умершие от COVID-19	Выжившие после COVID-19		Референтные значения
Средний возраст, лет	70,6 ± 11,4	64,0 ± 9,2	36,3 ± 10	
n	10	40	44	
m	27	61	61	
PLT, $\times 10^9$/L	187,8 ± 76,9**	250,4 ± 87,7	235,9 ± 79,9	150–400 $\times 10^9$/л
MPV, fL	10,3 ± 1,41	9,9 ± 1,0	10,1 ± 1,0	8,9–11 fL
PDW, fL	14,3 ± 3,84*	12,6 ± 2,2	12,6 ± 2,1	9,9–15,4 fL
P-LCR, %	29,4 ± 9,57*	25,7 ± 7,7	26,2 ± 7,3	13–43 %

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

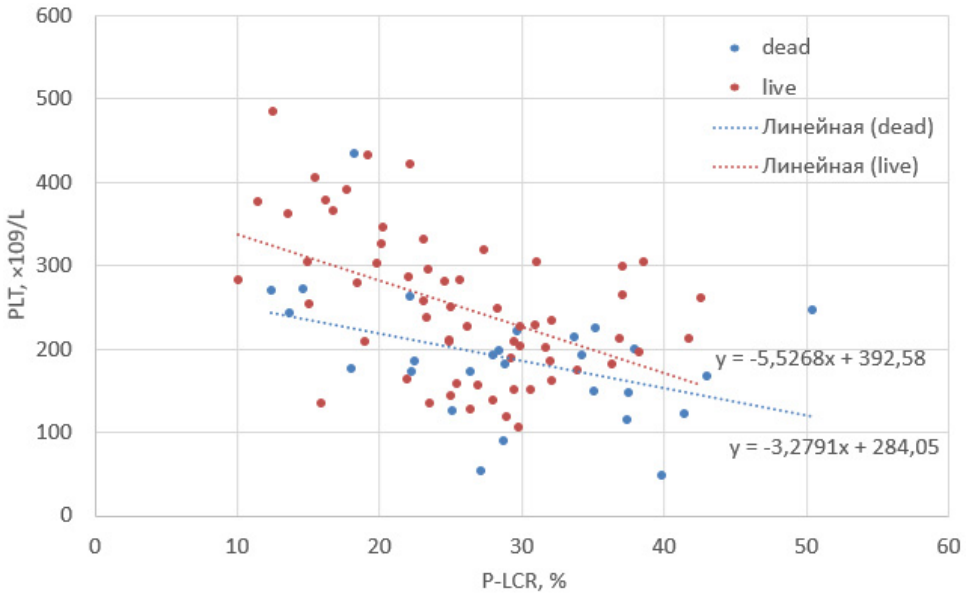


Рис. 1. Взаимосвязь между P-LCR и PLT в выборке пациентов, умерших от COVID-19 ($n = 10$, $m = 27$) и выживших после COVID-19 старшего возраста ($n = 40$, $m = 61$)

Характерные изменения также можно обнаружить при исследовании тромбоцитарных индексов в динамике у пациента, умершего от COVID-19 (рис. 2). Заметно низкое содержание тромбоцитов ($p < 0,01$) с развитием тромбоцитопении (<150 $\times 10^9$/L). Также происходит повышение MPV, PDW и P-LCR в динамике ($p < 0,05$). Однако в последнем анализе заметно снижение числа тромбоцитов и остальных тромбоцитарных индексов, характеризующих повышенный объем тромбоцитов.

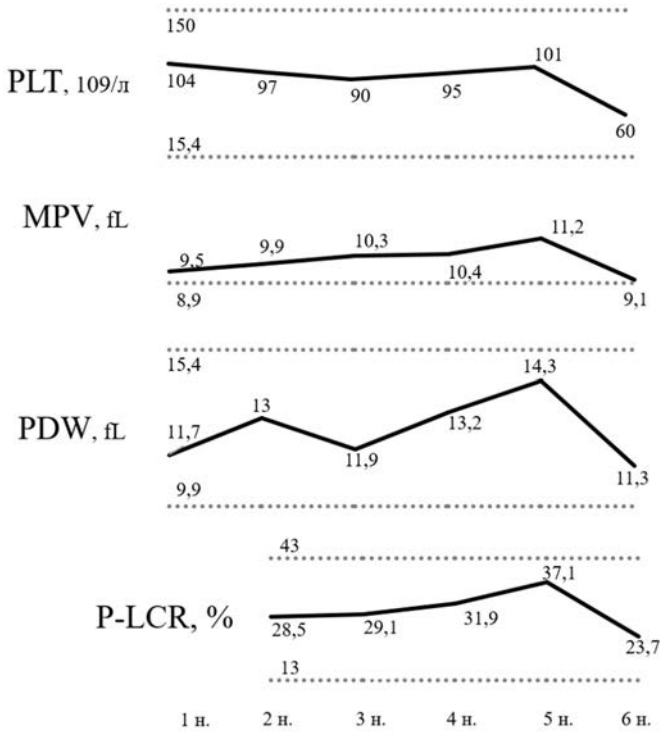


Рис. 2. Пример тромбоцитарных индексов пациента (Ж., 81 год), умершего от коронавирусной инфекции

Корреляционный анализ данных показывает, что у умерших от COVID-19 пациентов в общем снижается взаимосвязь между индексами тромбоцитов, что проявляется в виде небольшого снижения и отсутствия значимости PLT-MPV, PLT-PDW, PLT-P-LCR. Корреляция между теми же индексами у выживших после COVID-19 пациентов обоих возрастов является значимой ($p < 0,05$).

Обсуждение

Отсутствие значимых различий между пациентами, выжившими после COVID-19 младшего и старшего возраста, косвенно указывает на отсутствие предрасполагающих возрастных событий, ассоциированных с летальным исходом (табл. 2). Однако подобный результат требует дальнейшего изучения изменений индексов тромбоцитов в возрастном отношении.

Снижение количества тромбоцитов ($p < 0,01$) у умерших от COVID-19 пациентов характеризовалось развитием тромбоцитопении в 50 % случаев, в то время как у выживших пациентов моложе 51 года – в 25 % всех случаев, что может указывать на противоречивость использования одного индекса количества тромбоцитов для диагностики тромботических состояний, приводящих к летальному исходу. Также обнаружилось увеличение индекса PDW, P-LCR, характеризующее нарастание фракции крупных тромбоцитов в динамике. Однако данное наблюдение было менее значимо ($p < 0,05$) в сравнении с определением индекса PLT. Низкая значимость индексов, характеризующих размер тромбоцитов, может быть объяснена на примере анализа показателей

больной, умершей от COVID-19, в котором заметно изначально невысокое содержание крупных форм тромбоцитов (28,5 %) и анизоцитоза (11,7 fL) и снижение таковых в последнем анализе перед наступлением смерти. При этом в последнем анализе снижается и количество тромбоцитов (60×10^9/л), что указывает на участие в летальном тромбообразовании макротромбоцитов (см. рис. 2).

Таблица 2

Корреляция между индексами тромбоцитов при COVID-19

Показатель	Умершие от COVID-19	Выжившие после COVID-19	
Средний возраст, лет	70,6 ± 11,4	64,0 ± 9,2	36,3 ± 10
PLT-MPV	–0,32	–0,44*	–0,42*
PLT-PDW	–0,41	–0,42*	–0,46*
PLT-P-LCR	–0,41	–0,48*	–0,44*
MPV-P-LCR	0,99**	0,98**	0,98**
PDW-P-LCR	0,90**	0,94**	0,94**
MPV-PDW	0,88**	0,93**	0,92**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Отсутствие значимых изменений MPV может быть подвержено смещению из-за разнородной природы тромбоцитов, что не предрасполагает к использованию данного индекса в диагностике осложнений [15]. Снижение обратной корреляционной взаимосвязи у умерших от COVID-19 между количеством тромбоцитов и остальными индексами указывает на большее участие в образовании тромбов макротромбоцитов.

Заключение

Специфическим маркером, указывающим на развитие летальных тромботических осложнений, является снижение количества тромбоцитов в динамике с возможной тромбоцитопенией. Однако присутствие крупных форм тромбоцитов также указывает на развитие тромбозов, в том числе при участии последних. При этом более чувствительными маркерами образования крупных форм тромбоцитов для скрининга являются P-LCR и PDW.

Список литературы

1. Zucker-Franklin D., Philipp C. S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept // The American Journal of Pathology. 2000. Vol. 157, № 1. P. 69–74.
2. Bozza F. A., Shah A. M., Weyrich A. S. [et al.]. Amicus or adversary: Platelets in lung biology, acute injury, and inflammation // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2009. Vol. 40, № 2. P. 123–134.
3. Кунгурова В. В., Хасанянова С. В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований) // Проблемы экспертизы в медицине. 2015. Т. 15, № 1-2 (57-58). С. 15–17.
4. Lefrançais E., Looney M. R. Platelet biogenesis in the lung circulation // Physiology. 2019. Vol. 34, № 6. P. 392–401.
5. Weyrich A. S., Zimmerman G. A. Platelets in lung biology // Annual Review of Physiology. 2013. Vol. 75. P. 569–591.

6. Angenieux C., Maitre B., Eckly A. [et al.]. Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 1. P. e0148064.
7. Ibrahim H., Schutt R. C., Hannawi B. [et al.]. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes // Journal of the American College of Cardiology. 2014. Vol. 64, № 20. P. 2122–2129.
8. Cesari F., Marcucci R., Gori A. M. [et al.]. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013. Vol. 109, № 5. P. 846–853.
9. Wysokinski W. E., Tafur A., Wu Y. [et al.]. Platelet-predominate gene expression and reticulated platelets in nonvalvular atrial fibrillation: Effect of pulmonary veins isolation // Journal of cardiovascular electrophysiology. 2018. Vol. 29, № 3. P. 412–420.
10. Armstrong P. C., Hoefer T., Knowles R. B. [et al.]. Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017. Vol. 37, № 5. P. 949–956.
11. Lador A., Leshem-Lev D., Spectre G. [et al.]. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets // Journal of thrombosis and thrombolysis. 2017. Vol. 44, № 3. P. 291–297.
12. Goedel A., Plischke C., Schüpke S. [et al.]. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome // European Heart Journal. 2015. Vol. 36, № 45. P. 3202–3210.
13. Guthikonda S., Alviar C. L., Vaduganathan M. [et al.]. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease // Journal of the American College of Cardiology. 2008. Vol. 52, № 9. P. 743–749.
14. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T. [et al.]. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness // Journal of thrombosis and thrombolysis. 2012. Vol. 33, № 2. P. 137–142.
15. Hille L., Lenz M., Vlachos A. [et al.]. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. Vol. 18, № 8. P. 2034–2046.
16. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease // Journal of Clinical Pathology. 2021. Vol. 74, № 11. P. 750–751.
17. Smęda M., Hosseinzadeh Maleki E., Pełesz A. [et al.]. Platelets in COVID-19 disease: friend, foe, or both? // Pharmacological Reports. 2022. Vol. 74, № 6. P. 1182–1197.
18. Mutschler D. K., Larsson A. O., Basu S. [et al.]. Effects of mechanical ventilation on platelet microparticles in bronchoalveolar lavage fluid // Thrombosis Research. 2002. Vol. 108, № 4. P. 215–220.
19. Papadopoulou A., Musa H., Sivaganesan M. [et al.]. COVID-19 susceptibility variants associate with blood clots, thrombophlebitis and circulatory diseases // PLoS One. 2021. Vol. 16, № 9. P. e0256988.

References

1. Zucker-Franklin D., Philipp C.S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(1):69–74.
2. Bozza F.A., Shah A.M., Weyrich A.S. et al. Amicus or adversary: Platelets in lung biology, acute injury, and inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;40(2):123–134.
3. Kungurova V.V., Khasanyanova S.V. To the issue of megakariocytosis in the vessels of microcirculation in various types of death (according to forensic hystological studies). *Problemy ekspertizy v meditsine = Examination problems in medicine*. 2015;15(1-2): 15–17. (In Russ.)

4. Lefrançais E., Looney M.R. Platelet biogenesis in the lung circulation. *Physiology*. 2019;34(6):392–401.
5. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in lung biology. *Annual Review of Physiology*. 2013;75:569–591.
6. Angenieux C., Maitre B., Eckly A. et al.. Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148064.
7. Ibrahim H., Schutt R.C., Hannawi B. et al. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2122–2129.
8. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109(5):846–853.
9. Wysokinski W.E., Tafur A., Wu Y. et al. Platelet-predominate gene expression and reticulated platelets in nonvalvular atrial fibrillation: Effect of pulmonary veins isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(3):412–420.
10. Armstrong P.C., Hoefer T., Knowles R.B. et al. Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(5):949–956.
11. Lador A., Leshem-Lev D., Spectre G. et al. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017;44(3):291–297.
12. Goedel A., Plischke C., Schüpke S. et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2015;36(45):3202–3210.
13. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M. et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(9):743–749.
14. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T. et al. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;33(2):137–142.
15. Hille L., Lenz M., Vlachos A. et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):2034–2046.
16. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2021;74(11):750–751.
17. Smęda M., Hosseinzadeh Maleki E., Pełesz A. et al. Platelets in COVID-19 disease: friend, foe, or both? *Pharmacological Reports*. 2022;74(6):1182–1197.
18. Mutschler D.K., Larsson A.O., Basu S. et al. Effects of mechanical ventilation on platelet microparticles in bronchoalveolar lavage fluid. *Thrombosis Research*. 2002;108(4):215–220.
19. Papadopoulou A., Musa H., Sivaganesan M. et al. COVID-19 susceptibility variants associate with blood clots, thrombophlebitis and circulatory diseases. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256988.

Информация об авторах / Information about the authors

Надежда Ивановна Микуляк
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak
Doctor of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of human physiology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Илья Александрович Сорокин
студент, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: iluh30072001@yandex.ru

Il'ya A. Sorokin
Student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Александровна Сорокина
кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией, Областная психиатрическая больница имени К. Р. Евграфова (Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sorlora@mail.ru

Larisa A. Sorokina
Candidate of medical sciences, head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, K.R. Evgrafov Regional Psychiatric Hospital (28 Lermontova street, Penza, Russia)

Александр Сергеевич Кинзирский
доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии человека, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: akinz@inbox.ru

Aleksandr S. Kinzirskiy
Doctor of medical sciences, professor of the sub-department of human physiology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Дмитриевна Костригина
старший преподаватель кафедры челюстно-лицевой хирургии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kostriginaed1987@yandex.ru

Ekaterina D. Kostrigina
Senior lecturer of the sub-department of maxillofacial surgery, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.06.2023

Принята к публикации / Accepted 11.07.2023

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала **«Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки»** рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по научным специальностям:
14.01.04 Внутренние болезни
14.01.15 Травматология и ортопедия
14.01.17 Хирургия
14.03.01 Анатомия человека
14.03.02 Патологическая анатомия
14.03.03 Патологическая физиология

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс/тел. +7 (8412) 64-32-89. E-mail: volgavuz@pnzgu.ru

Подписку можно также оформить по объединенному каталогу «Пресса России» тематические разделы «Здоровье. Медицина», «Научно-технические издания. Известия РАН. Известия ВУЗов». Подписной индекс – 36965.

– –

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 20__ г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

_____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail_____

Руководитель предприятия _____ _____
(подпись) (ФИО)

Дата «____» _____ 20__ г.